

N° d'enregistrement

au C.N.R.S.

A.O. 5958

THESE DE DOCTORAT D'ETAT ES SCIENCES PHYSIQUES

présentée

A L'UNIVERSITE PARIS VI

par

Jean BEDIN

pour obtenir

le grade de Docteur Es-Sciences

Sujet de la Thèse : Comportement de l'hydroxy-2 diméthyl-3,3 butanolide-1,4 vis à vis des réactions de réduction, d'oxydation et de condensation sur les hydrocarbures aromatiques suivant Friedel et Crafts. Etude de ses dérivés, en particulier réactivité de l'hydroxy-2 diméthyl-3,3 tétralone : condensation sur l'orthophénylène diamine et stéréochimie de l'attaque de carbonyle par LiAlH_4 et les réactifs de Grignard.

Soutenue le 2 Juillet 1971 devant la Commission d'Examen

M. J. LEVISALLES	Président
Mlle J. FICINI	Examineurs
M. J. JACQUES	
Mme C. BROQUET	

N° d'enregistrement

au C.N.R.S.

A.O. 5958

THESE DE DOCTORAT D'ETAT ES SCIENCES PHYSIQUES

présentée

A L'UNIVERSITE PARIS VI

par

Jean BEDIN

pour obtenir

le grade de Docteur Es-Sciences

Sujet de la Thèse : Comportement de l'hydroxy-2 diméthyl-3,3 butanolide-1,4 vis à vis des réactions de réduction, d'oxydation et de condensation sur les hydrocarbures aromatiques suivant Friedel et Crafts. Etude de ses dérivés, en particulier réactivité de l'hydroxy-2 diméthyl-3,3 tétralone : condensation sur l'orthophénylène diamine et stéréochimie de l'attaque de carbonyle par LiAlH_4 et les réactifs de Grignard.

Soutenue le 2 Juillet 1971 devant la Commission d'Examen

M. J. LEVISALLES	Président
Mlle J. FICINI	Examineurs
M. J. JACQUES	
Mme C. BROQUET	

J'adresse tout d'abord un hommage à la mémoire de Monsieur le Professeur R.Quelet qui a permis l'élaboration de ce travail.

Cette thèse a pu être menée à bien grâce à l'obligeance de Mademoiselle le Professeur J.Ficini qui a bien voulu m'apporter son aide et me prodiguer ses conseils, tant au cours de sa réalisation qu'au long de sa rédaction.

Je lui suis particulièrement reconnaissant d'avoir bien voulu me compter parmi ses collaborateurs.

J'exprime toute ma gratitude à Madame C.Broquet qui a su assurer la continuité de ce travail en toutes circonstances et qui, jusqu'à sa rédaction, a bien voulu m'apporter son précieux concours.

J'exprime mes respectueux remerciements à Monsieur le Professeur J.Levisalles et à Monsieur J.Jacques, Directeur Scientifique qui ont bien voulu accepter de juger ce travail. //

Je remercie Monsieur E.Dorme et ses collaborateurs ainsi que Monsieur J.Le Quere pour leur aide efficace à la détermination des structures des composés nouveaux.

Je tiens enfin à exprimer mes sentiments amicaux à tous ceux qui, au sein du laboratoire, m'ont toujours entouré de leur sympathie.

L'attention est attirée sur le fait que la Commission a été constituée en vertu de la loi du 10 août 1900, et que son mandat est de procéder à une enquête sur les conditions de travail des ouvriers et employés.

La Commission a été constituée en vertu de la loi du 10 août 1900, et son mandat est de procéder à une enquête sur les conditions de travail des ouvriers et employés. Elle a été constituée en vertu de la loi du 10 août 1900, et son mandat est de procéder à une enquête sur les conditions de travail des ouvriers et employés.

L'attention est attirée sur le fait que la Commission a été constituée en vertu de la loi du 10 août 1900, et que son mandat est de procéder à une enquête sur les conditions de travail des ouvriers et employés.

L'attention est attirée sur le fait que la Commission a été constituée en vertu de la loi du 10 août 1900, et que son mandat est de procéder à une enquête sur les conditions de travail des ouvriers et employés.

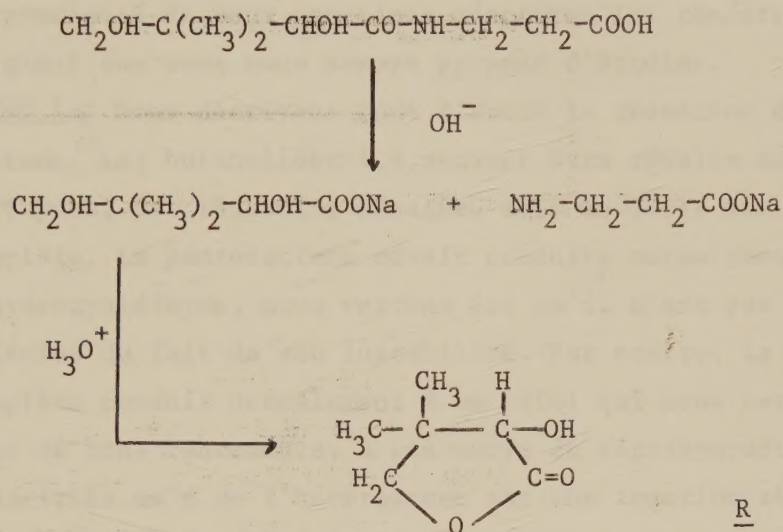
La Commission a été constituée en vertu de la loi du 10 août 1900, et son mandat est de procéder à une enquête sur les conditions de travail des ouvriers et employés.

La Commission a été constituée en vertu de la loi du 10 août 1900, et son mandat est de procéder à une enquête sur les conditions de travail des ouvriers et employés.

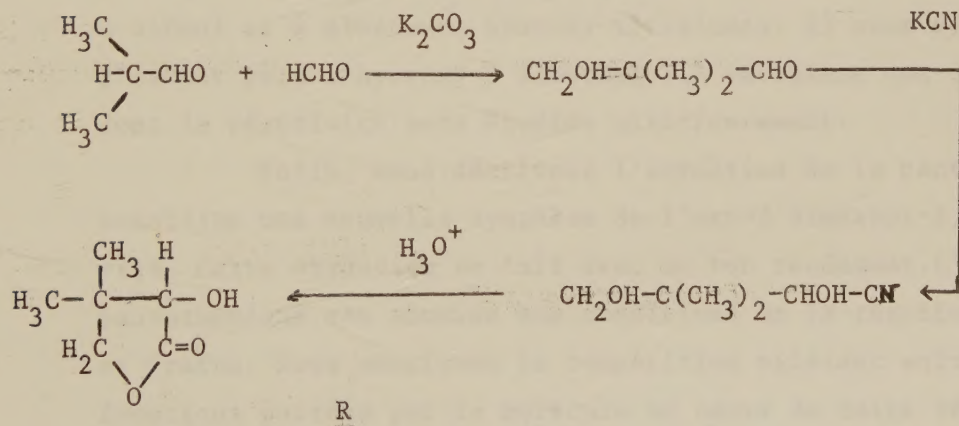


INTRODUCTION

L'hydroxy-2 diméthyl-3,3-butanolide-1,4 R communément appelé pan-
tolactone, a été isolé pour la première fois en 1939 par H.K. Mitchell et
coll. (1) comme l'un des produits d'hydrolyse basique de l'acide D.L pan-
tothénique.



Cette α hydroxy lactone a été synthétisée depuis par E.T. Stiller et coll.
(2) à partir de l'aldéhyde isobutyrique.



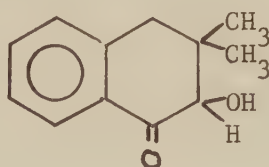
La pantolactone réagit avec la β alanine pour donner l'acide pantothénique dont la forme D(-) constitue la vitamine B₃. En dehors de cette synthèse, sa réactivité est peu connue. Pourtant, la proximité de deux fonctions réactives lui confère un caractère original que nous nous sommes proposé d'étudier.

CHAPITRE I : Nous décrivons tout d'abord la réduction de la pantolactone. Les butanolides-1,4 peuvent être réduits soit en hydroxy-aldéhydes, par réduction ménagée, soit en diols par réduction complète. La pantolactone devait conduire normalement à un dihydroxyaldéhyde, nous verrons ici qu'il n'est pas possible de l'isoler du fait de son instabilité. Par contre, la réduction complète conduit normalement à un triol qui nous permet d'accéder, avec de bons rendements, à une série de tétrahydrofurannes substitués en β de l'hétéroatome par une fonction réactive.

Nous continuons l'étude de la pantolactone en analysant son comportement vis-à-vis de la réaction de Friedel et Crafts. Nous devions normalement obtenir un hydroxy-acide et une hydroxy-tétralone. En fait, nous verrons que les conditions de la réaction provoquent une isomérisation qui nous conduit à plusieurs acides α alcool et à plusieurs hydroxy-tétralones. Il nous sera possible d'isoler pure l'hydroxy-2 diméthyl-3,3 tétralone non isomérisée dont la réactivité sera étudiée ultérieurement.

Enfin, nous décrivons l'oxydation de la pantolactone qui constitue une nouvelle synthèse de l'oxo-2 diméthyl-3,3 butanolide-1,4. Cette oxydation se fait avec un bon rendement. L'oxo-lactone pantothénique est soumise aux conditions de la réaction de Friedel et Crafts. Nous décrivons la compétition existant entre les deux fonctions portées par la molécule au cours de cette réaction.

L'hydroxy-2 diméthyl-3,3 tétralone 9 est isolé au cours de la réaction de Friedel et Crafts opposant l'hydroxy-2 diméthyl-3,3 butanolide-1,4 au benzène. Contrairement aux autres hydroxycétone obtenues au cours de la même réaction, l'hydroxy-2 diméthyl-3,3 tétralone, qui ne peut s'aromatiser, est suffisamment stable pour être obtenue pure.



CHAPITRE II : L'hydroxy-2 diméthyl-3,3 tétralone réagit sur l'orthophénylène diamine pour donner la dihydro-5,6 diméthyl-6,6 benzo (a) phénazine. Les phénazines partiellement hydrogénées en position -5 et 6 ne sont pas connues. C'est pourquoi nous avons étudié ce composé. Une étude des sels de phénazonium permet d'évaluer sa basicité, tandis que nous avons pu réaliser la N alcoylation par réaction de substitution sur la tétrahydro-5,6,7,12 benzo (a) phénazine et par acétylation réductive mettant ainsi en évidence une analogie de comportement avec les paraquinones. Enfin, l'oxydation du méthylène benzylique devait nous permettre par une suite de réactions univoques de synthétiser la diméthyl-5,6 benzo (a) phénazine décrite précédemment.

Nous nous intéressons enfin à la stéréochimie de l'attaque de l'hydroxy-2 diméthyl-3,3 tétralone par des réactifs nucléophiles comme le hydrure d'aluminium et de lithium et comme les organo-magnésiens. Cette cétone bicyclique possédant un centre asymétrique porteur hydroxylé en α et un méthyle axial en β est un modèle qui n'a pas d'équivalent connu jusqu'à présent. Nous nous proposons donc d'évaluer l'induction asymétrique introduite par ces divers substituants. Pour ce faire, nous reproduirons la réaction de réduction sur un certain nombre de tétralones simples, comparant leur comportement à celui des cyclohexanones correspondantes. Enfin, nous examinerons l'attaque du carbonyle de la tétralone 9 par l'iodure de méthyl magnésium et le bromure de phényl magnésium.

- CHAPITRE I -

- Etude de 1'hydroxy-2 diméthyl-3,3 butanolide-1,4
et de ses dérivés.

CHAPITRE I - A -

- Réduction de 1'hydroxy-2 diméthyl-3,3 butanolide-1,4*

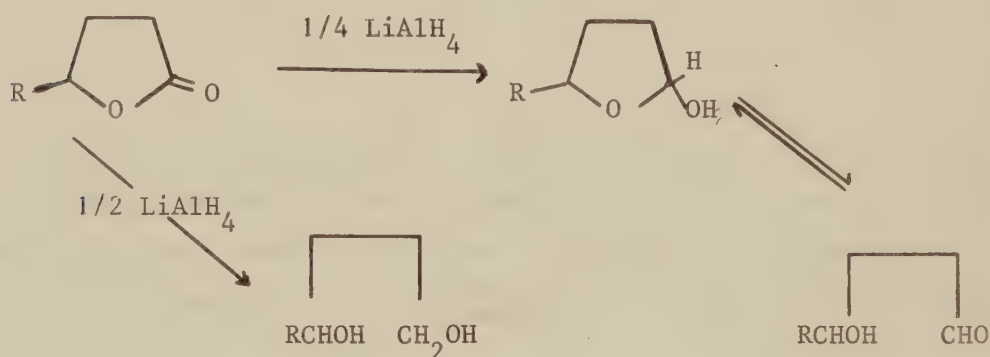
Synthèse de tétrahydrofurannes substitués

en β de l'hétéroatome.

* Le travail décrit dans ce chapitre a fait l'objet d'une note préliminaire parue au Bulletin de la Société Chimique de France p. 1909 (1967)

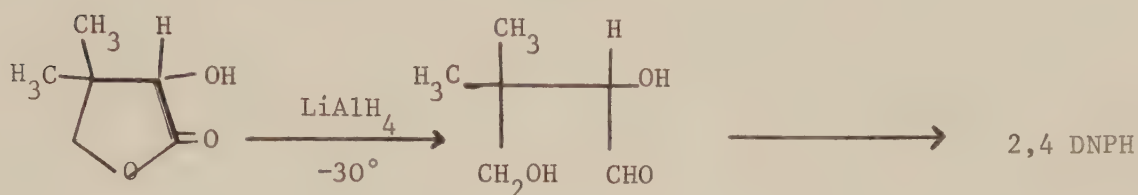
A - Réduction de l'hydroxy-2 diméthyl-3,3 butanolide-1,4 -

La réduction des olides par les hydrures métalliques conduit d'une façon générale aux diols correspondants. Les réactifs les plus souvent utilisés sont LiAlH_4 (3a et b) $\text{NaBH}_4 + \text{AlCl}_3$ (4). Il est cependant possible de limiter la réaction à l'addition d'un seul ion hydrure sur le carbonyle ; l'hydrolyse permet alors d'obtenir l'aldéhyde γ hydroxylé.



Plusieurs auteurs décrivent ce type de réduction ménagée. Ils utilisent les hydrures doubles métalliques en quantité limitée et à basse température (5) ou les alcoxy-hydrures très encombrés (6) ; les organo-boranes, en particulier le diisobutylborane (7) permettent aussi de s'arrêter à ce premier stade, en utilisant des quantités équimoléculaires de réactif et de lactone.

G.E. Arth (8) a cherché à obtenir le produit de réduction ménagée de la pantolactone, c'est le dihydroxy-2,4 diméthyl-3,3 butanal. Ce composé s'avère être très soluble dans l'eau et instable à la distillation ; il n'a pu isoler que sa dinitro-2,4 phénylhydrazone.



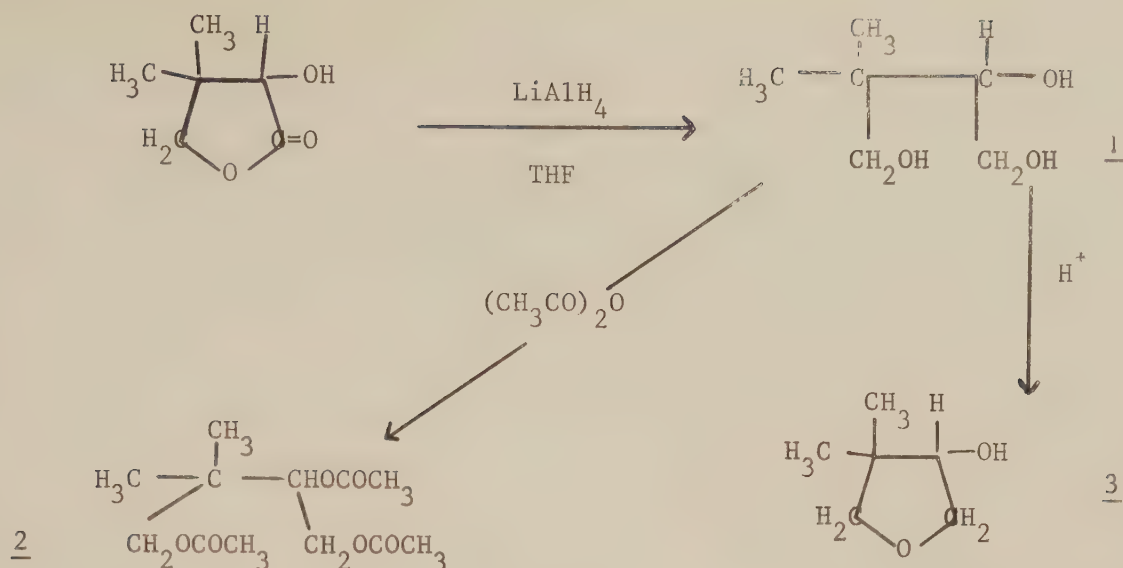
Nous avons tenté d'obtenir à notre tour cet aldéhyde. En utilisant le diisoamylborane suivant la méthode décrite par H.C. Brown et G. Zwerfel (9). Nous nous sommes heurtés aux mêmes difficultés d'isolement. Il n'a pu être possible non plus de le faire réagir sous forme de combinaison bisulfite.

Par contre, comme nous pouvions le prévoir, la réduction complète de la pantolactone par l'hydrure de lithium et d'aluminium à ébullition du THF (3'b) conduit quantitativement à un composé nouveau : le diméthyl-3,3 butane triol-1,2,4 1. Ses caractéristiques physiques sont en accord avec cette structure.

Comme tous les diols-1,4, il donne naissance à un tétrahydrofuranne par déshydratation intramoléculaire (10).

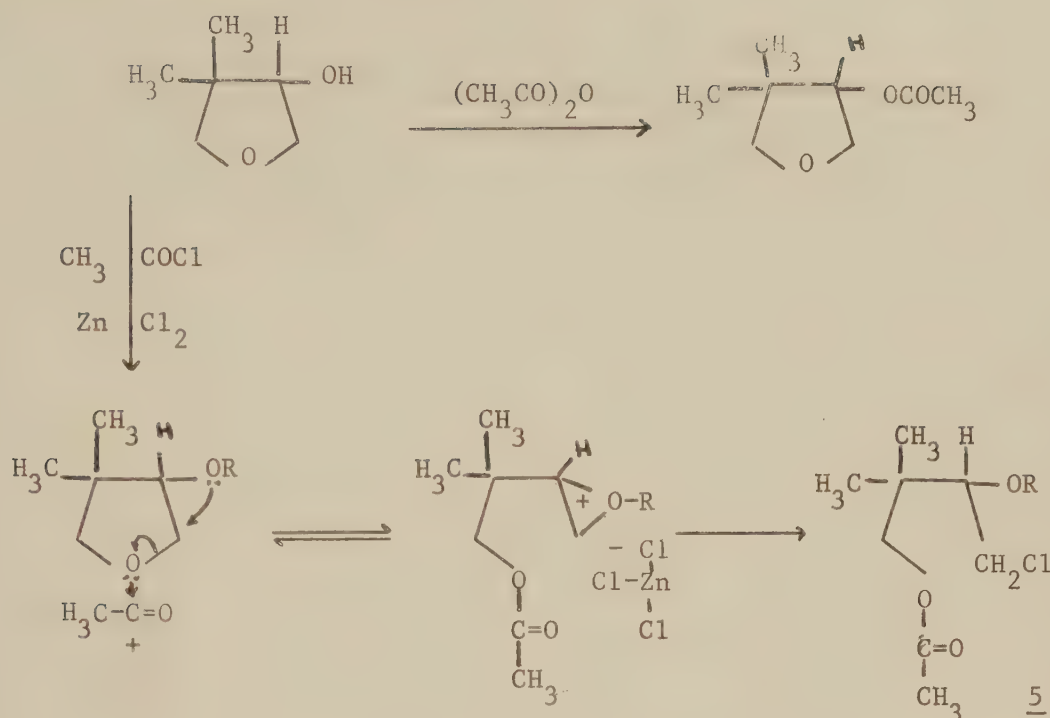
La littérature cite peu d'exemples de tétrahydrofurannes substitués en β de l'hétéroatome par un groupement fonctionnel réactif. Partant de ce triol, nous avons préparé aisément quelques composés jusqu'ici difficiles à obtenir avec de bons rendements.

Nous avons obtenu le diméthyl-3,3 hydroxy-4 tétrahydrofuranne 3 en distillant simplement le triol en présence d'acide sulfurique. Nous n'avons pas observé de déshydratation au niveau de la fonction alcool secondaire et le rendement en alcool tétrahydrofurannique avoisine 70 %. Les spectres infra-rouge et de RMN sont en accord avec la structure hétérocyclique de ce composé.

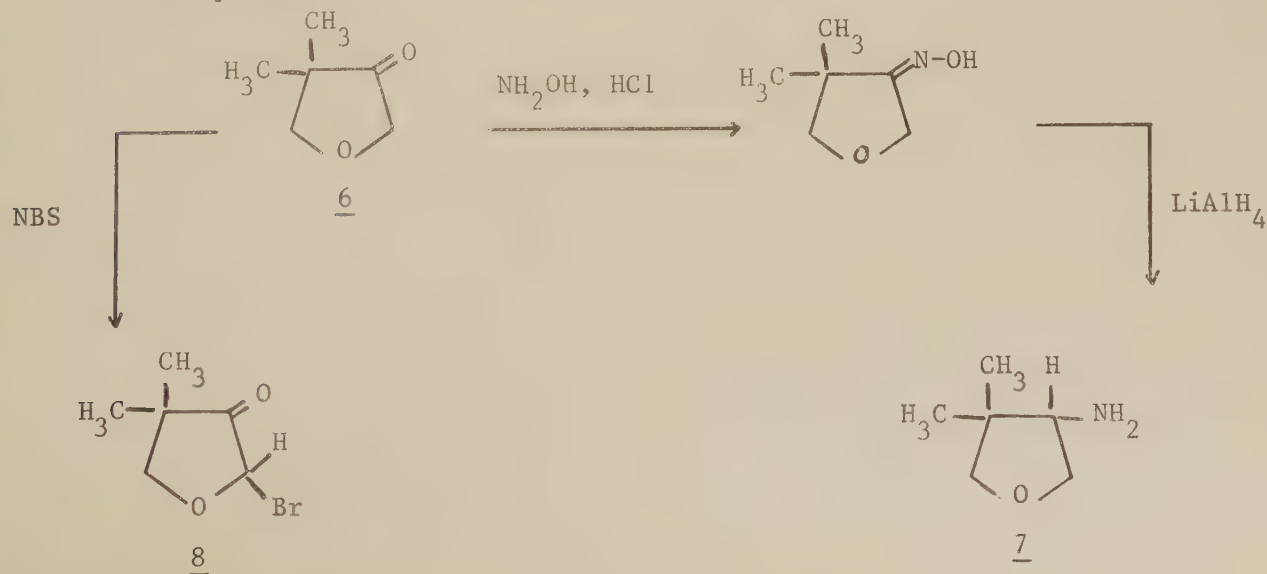


L'anhydride acétique permet d'obtenir le diméthyl-3,3 acétoxy-4 tétrahydrofuranne 4 tandis que le chlorure d'acétyl en présence de chlorure de zinc suivant la méthode décrite par R. Paul (11) ouvre le cycle en un seul composé : le chloro-1 diacétoxy-2,4 diméthyl-3,3 butane 5. Le spectre de RMN permet de préciser la place de l'halogène ; en effet une irradiation des deux doublets (spectre A_2) situés à 5,2 ppm représentant le proton tertiaire de la molécule permet de découpler les doublets correspondants aux protons du groupe CH_2Cl à 3,75 ppm. On pouvait prévoir ce sens d'ouverture en envisageant une participation de la fonction alcool ou du groupe acétoxy correspondant.

CH_3COCl en présence de chlorure de zinc peut être ionisé en $\text{CH}_3\text{C}^+=\text{O}$, Zn^-Cl_3 . L'oxygène hétérocyclique réagit par son doublet sur l'ion acylium ainsi créé et cette substitution est favorisée par la formation d'un pont oxonium (a). L'hétérocycle est alors ouvert. L'ion Cl^- sous la forme Cl_3Zn^- ouvre le pont oxonium du côté le moins encombré et conduit au composé 5.



L'oxydation du furanne alcool 3 par le tétracétate de plomb ou par le carbonate d'argent suivant la méthode de Fétizon (12) permet d'obtenir avec un très bon rendement le diméthyl-3,3 oxo-4 tétrahydrofuranne 6. Son oxime, réduite par l'hydruire d'aluminium et de lithium, nous a conduit presque quantitativement au diméthyl-3,3 amino-4 tétrahydrofuranne 7. Parallèlement, l'action de la N-bromosuccinimide sur la cétone 6 nous a permis d'obtenir un éther α bromé cétonique, le diméthyl-3,3 oxo-4 bromo-5 tétrahydrofuranne 8. Les données physiques sont en accord avec la structure de ces produits.



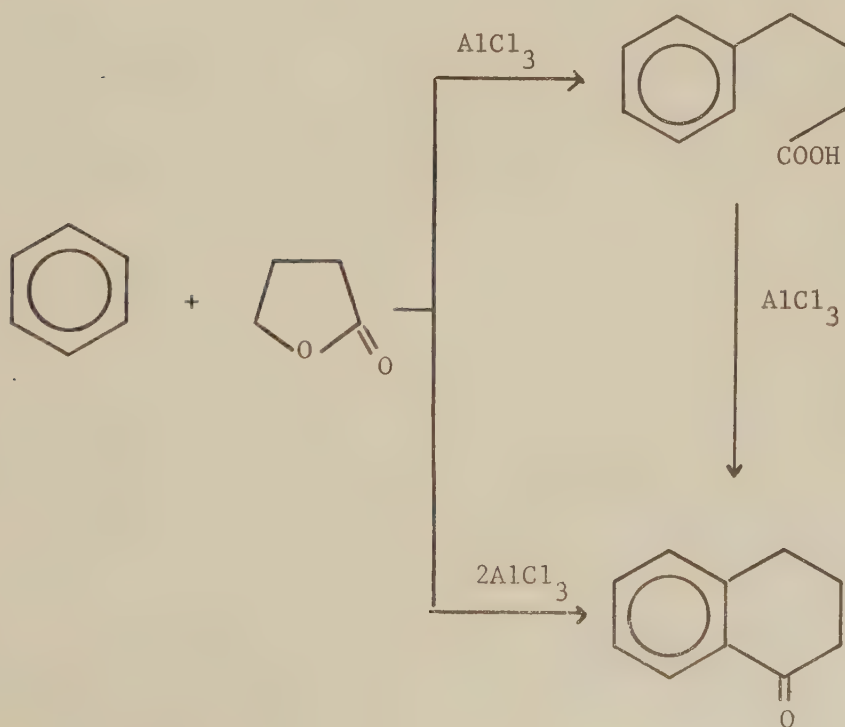
En conclusion, il ne nous a pas été possible d'isoler le produit de réduction ménagée de la pantolactone, tandis que nous avons pu préparer une série de composés tétrahydrofuranniques réactifs jusqu'ici inconnus.

CHAPITRE I B

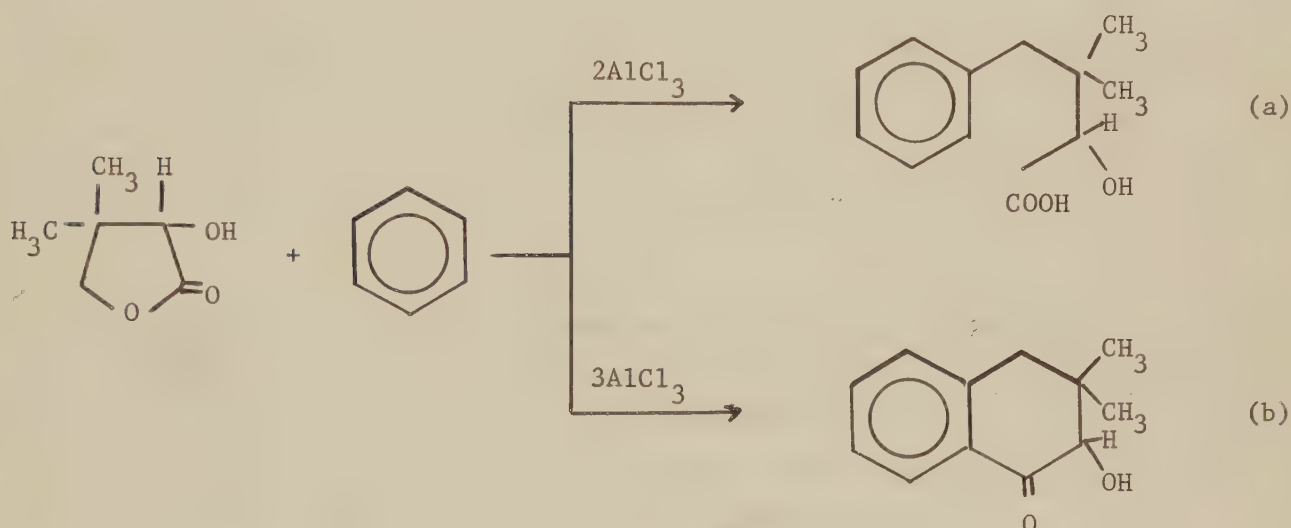
- Comportement de l'hydroxy-2 diméthyl-3,3 butanolide-1,4
dans la réaction de Friedel et Crafts -

B - Comportement de l'hydroxy-2 diméthyl-3,3 butanolide-1,4 dans la réaction
de Friedel et Crafts.

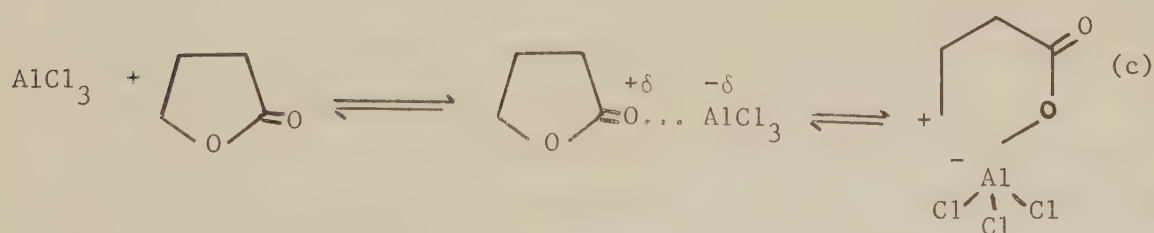
Depuis les travaux d'Eijkmann (13), l'alcoylation du benzène et d'autres hydrocarbures aromatiques par les lactones en présence de chlorure d'aluminium est une très bonne méthode de préparation des acides aryl-4 butyriques. Si l'on augmente les proportions de catalyseur, cette alcoylation peut être suivie d'une acylation interne conduisant à des tétralones-1. Cette double réaction a été étudiée par de nombreux auteurs (14 a, b, c, d). Les rendements sont en général excellents.

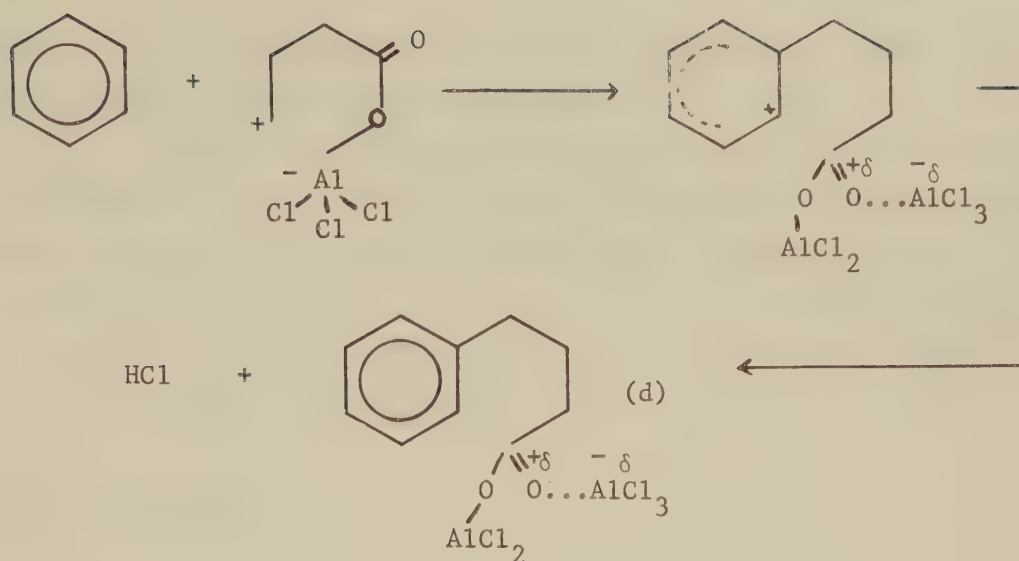


Les olides utilisés jusqu'alors ne possédaient pas d'autre fonction sur leur chaîne carbonée. C'est pourquoi, nous nous sommes intéressés au comportement de la pantolactone 1 qui devait nous permettre d'obtenir une série d'acides α -alcools et d'hydroxy-2 tétralones-1 tels que (a) et (b).

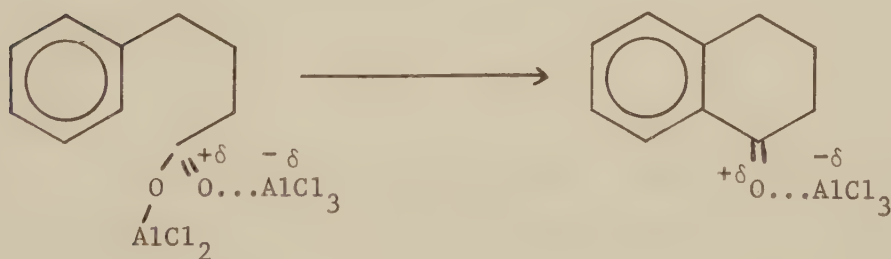


La réaction de Friedel et Crafts appliquée à la condensation de lactones sur les hydrocarbures aromatiques débute par la formation d'un complexe olide- AlCl_3 . L'oxygène du carbonyle attaque en premier l'acide de Léwis et on peut envisager alors que le cycle s'ouvre en créant une paire d'ions plus ou moins associés telle que (c) (15).





(c) réagit sur le noyau aromatique par son pôle électrophile ; cette étape conduit à un complexe (d) qui après hydrolyse fournit l'acide aryl-4 butyrique. Mais si l'on prolonge la réaction (d) est instable. Il se dissocie pour former un ion du type acylium qui, après une attaque du noyau aromatique est susceptible de conduire à la tétralone-1 ;



Ce mécanisme fait intervenir deux moles de catalyseur par mole de lactone ; dans le cas de la pantolactone, pour obtenir le même résultat, il sera nécessaire d'utiliser une mole supplémentaire de chlorure d'aluminium consommée par la fonction alcool.

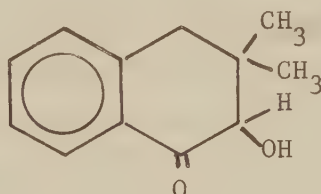
C. Broquet et R. Quelet (16) ont condensé la pantolactone sur le benzène et le toluène ; ils pensaient avoir obtenus avec de bons rendements les acides aryls-4 butyriques et les tétralones correspondantes. L'analyse élémentaire, les spectres ultra-violet et infra-rouge étaient en accord

avec les structures avancées. Cependant le spectre de RMN n'était qu'une vague représentation de ces structures.

Etudiant la fraction cétonique obtenue par condensation de la pantolactone sur le benzène utilisé comme réactif et comme solvant, nous avons constaté en chromatographie en phase vapeur que cette fraction paraît contenir trois cétones dans des proportions à peu près identiques, pourtant le deuxième pic est susceptible d'être dédoublé et en fait, ce sont quatre cétones que nous avons pu mettre en évidence.

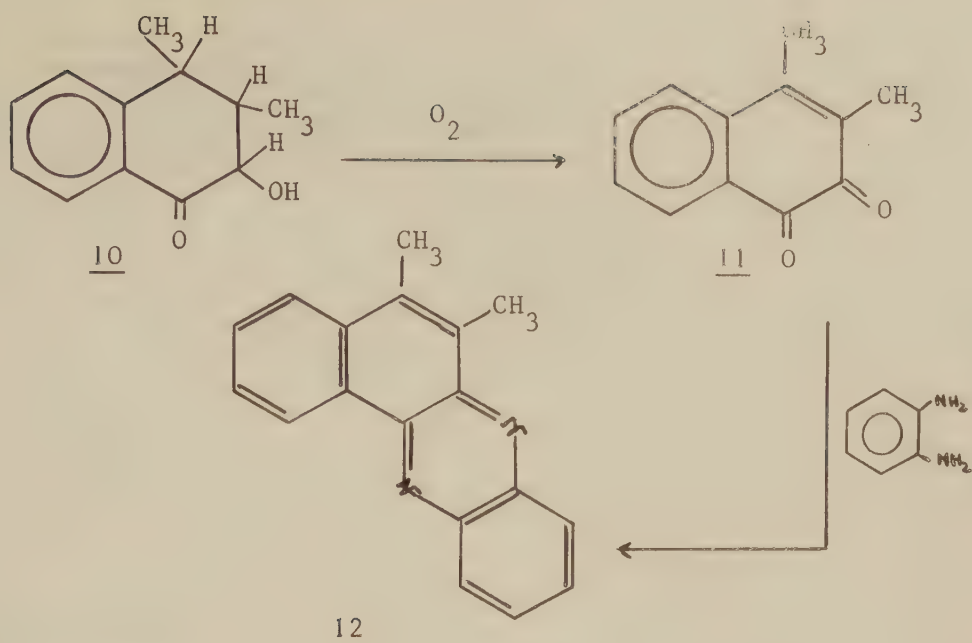
Etude des cétones :

La première cétone représente 35 % du mélange. C'est l'hydroxy-2 diméthyl-3,3 tétralone 9, composé normalement attendu. Nous avons pu l'isoler pure. Le spectre de RMN est cette fois sans ambiguïté.

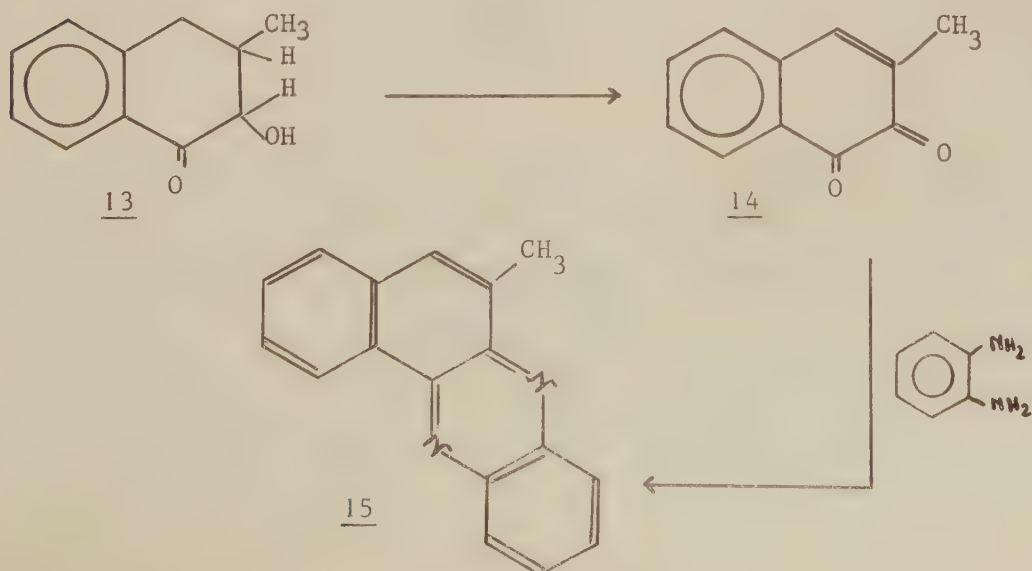


9

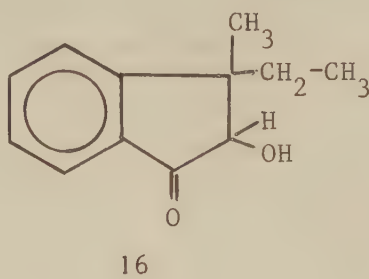
La deuxième cétone représente aussi 35 % du mélange. C'est l'hydroxy-2 diméthyl-3,4 tétralone 10. C'est un isomère de la précédente, mais un des méthyles géminés s'est transposé au cours de la réaction. Ce céto-alcool s'oxyde spontanément au cours de son isolement en diméthyl-3,4 naphtoquinone -1,2 11 c'est pourquoi nous isolons non pas la tétralone 10 mais la quinone 11 qui est caractérisée par ses constantes physiques et son produit de condensation sur l'orthophénylène diamine qui est la diméthyl-5,6 benzo (a) phénazine 12.



La troisième cétone est l'hydroxy-2 méthyl-3 tétralone 13. Elle représente 23 % du mélange. Ici l'un des méthyles géminés est éliminé au cours de la réaction. Comme le précédent cet α céto alcool s'oxyde au cours de son isolement en donnant la méthyl-3 naphthoquinone-1,2 14. Ici nous n'isolons de nouveau que ce produit d'oxydation. Cependant nous avons réalisé la synthèse de la tétralone 13 par une suite de réactions univoques à partir de la méthyl-3 tétralone, elle donne très rapidement la quinone 14 caractérisée par sa méthyl-5 benzo (a) phénazine 15.



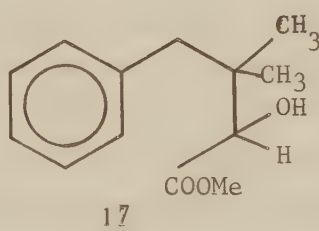
Enfin, la quatrième cétone représentant 7 % du mélange est l'hydroxy-2 éthyl-3 méthyl-3 indanone 16.



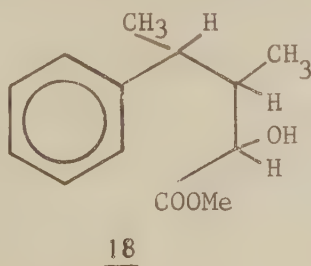
Etude des acides :

L'étude de la fraction acide de condensation sur le benzène met aussi en évidence l'existence de 4 composés. La CPV des esters obtenus par action du diazo méthane sur le mélange brut de réaction et l'étude du spectre de RMN de ces esters nous en apporte la confirmation.

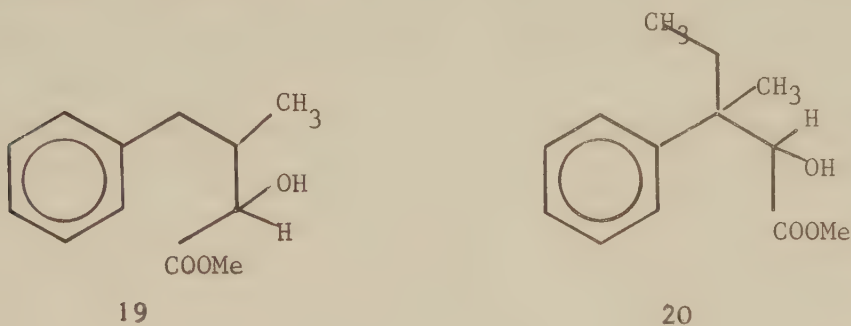
Nous isolons tout d'abord l'hydroxy-2 diméthyl-3,3 phényl-4 butyrate de méthyle 17. C'est l'ester méthyllique de l'acide normalement attendu. Il correspond à l'hydroxy-tétralone 9. Il représente aussi 35 % du mélange.



Le deuxième ester est l'hydroxy-2 diméthyl-3,4 phényl-4 butyrate de méthyle 18. Comme pour l'hydroxy-tétralone 10 on peut observer la transposition d'un des méthyles géminés. Sa proportion dans le mélange est de 35 %.



Nous reconnaissons enfin l'hydroxy-2 méthyl-3 phényl-4 butyrate de méthyle 19 où l'un des méthyles a été éliminé et l'hydroxy-2 méthyl-3 phényl-3 valérate de méthyle 20 correspondant à l'hydroxy indanone 14 dans les proportions respectives de 20 et 10 %.



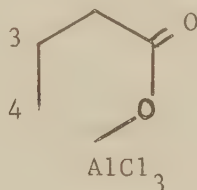
Pour compléter cette étude, les deux esters 17 et 18 ont été remis dans les conditions de la réaction de Friedel et Crafts. A côté d'une quantité importante de produit de polymérisation nous avons pu constater deux faits importants :

- a) l'hydroxy-2 diméthyl-3,3 phényl-4 butyrate de méthyle 17 reste inchangé.
- b) l'hydroxy-2 diméthyl-3,4 phényl-4 butyrate de méthyle 18 donne naissance à l'hydroxy-2 méthyl-3 phényl-4 butyrate de méthyle 19 (environ 40 % de l'ester de départ). Nombreux sont les exemples de déméthylation par le chlorure d'aluminium (17a et b) ; il apparaît ici que le méthyle en position benzylique est particulièrement vulnérable à l'action de ce catalyseur.

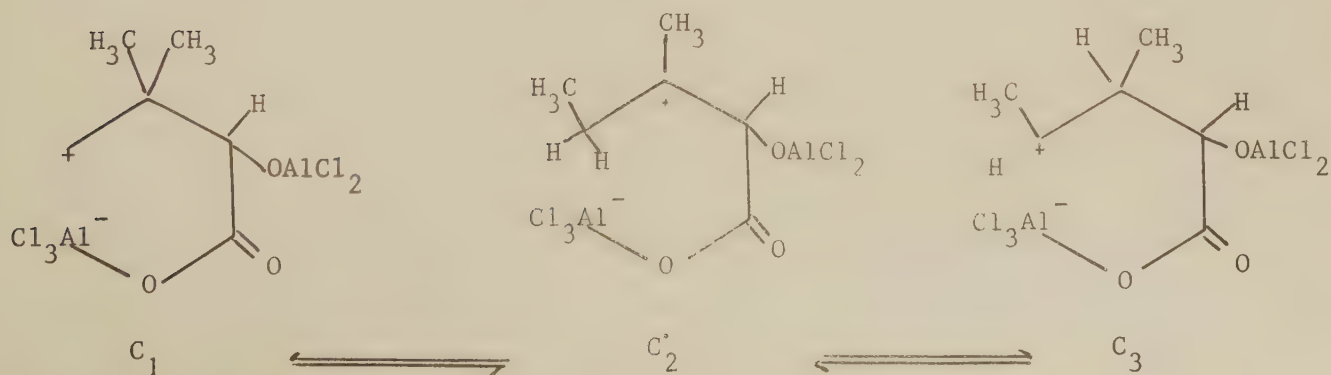
Enfin, nous avons pu constater que le cycle lactonique s'ouvre difficilement. Cette grande stabilité du cycle peut être justifiée par la présence d'une forte substitution sur la chaîne, le groupe gem diméthyle est réputé pour favoriser les cyclisations. Ainsi, les méthodes habituelles de trans-estérification ne permettent pas d'obtenir l'ester de l'acide alcool à partir de la lactone. Il s'avère nécessaire d'opérer à une température minimum de 55° pour que la réaction d'alcoylation débute, alors qu'elle se fait dès 0° dans la plupart des autres cas.

Interprétation des résultats :

Ces différents résultats permettent de penser qu'en dehors de la formation de l'ester 19 à partir de l'ester 18, ces différentes transformations se font au niveau du complexe olide- AlCl_3 plutôt qu'au cours des étapes ultérieures de la réaction. En effet, la présence simultanée de la tétralone 9 et de l'indanone 16, de même que celle des esters 17 et 20 correspondants montre qu'elle a lieu avant la substitution sur le noyau aromatique. Cette alcoylation se fait soit sur le carbone en position-4, soit sur le carbone en position-3.



Si l'on admet que le complexe olide- AlCl_3 donne naissance à une paire d'ions du type C_1 , on ne peut comprendre la formation de l'acide valérique et de l'indanone (alcoylation sur le carbone-3) si l'on n'envisage pas l'évolution de cette paire d'ions vers d'autres formes transposées. Etant données les conditions de la réaction on peut penser que cette paire d'ions est relativement peu associée et qu'elle peut se présenter sous diverses formes en équilibre :



La forme c_1 possède un ion carbonium primaire très réactif mais peu stable, il peut, soit réagir sur un nucléophile (ester 17, tétralone 9), soit évoluer par transfert d'un groupe méthyle vers la forme c_2 où l'ion carbonium tertiaire est beaucoup plus stable. Cependant, c_2 est peu réactif (ester 20 et indanone 16) il évolue à son tour vers une nouvelle forme c_3 où l'ion carbonium est secondaire. c_3 conduit aux esters 18 et 19 et aux tétralones 10 et 13. Le retour de c_2 vers c_1 est très défavorisé, mais on peut considérer que ces trois formes sont en équilibre. On rencontre cet équilibre d'ions carbonium lors de l'ouverture de lactones par l'acide sulfurique.

Bilan de la réaction :

On a pu mettre en évidence :

- 35 % de tétralone 9 (provient de c_1)
- 7 % d'indanone 16 (provient de c_2)
- 23 % de tétralone 13 (provient de c_3 après
déméthylation)
- 35 % de tétralone 11 (provient de c_3)

La condensation de la pantolactone sur le benzène ne se fait donc pas suivant le processus généralement observé et décrit par R.T. Arnold et J.S. Buckley (18) pour les autres butanolide-1,4. Seuls J.W. Huffmann et T.W. Béthéa (19) signalent en 1968 une isomérisation de la triméthyl-3,4,4 butyrolactone au cours de la réaction de Friedel et Crafts. On peut observer que la réaction se fait aussi à une température supérieure à l'ordinaire. Ils n'isolent pas tous les produits de la réaction. Mais une étude infra-rouge leur permet d'affirmer qu'ils n'obtiennent pas d'indanone. Ils expliquent l'isomérisation par une transposition de chaîne qui n'est pas à retenir dans notre cas.

Réaction de Friedel et Crafts sur d'autres hydrocarbures aromatiques.

En opérant toujours avec l'hydrocarbure comme réactif et comme solvant, nous avons tenté de généraliser la réaction de condensation à d'autres hydrocarbures aromatiques.

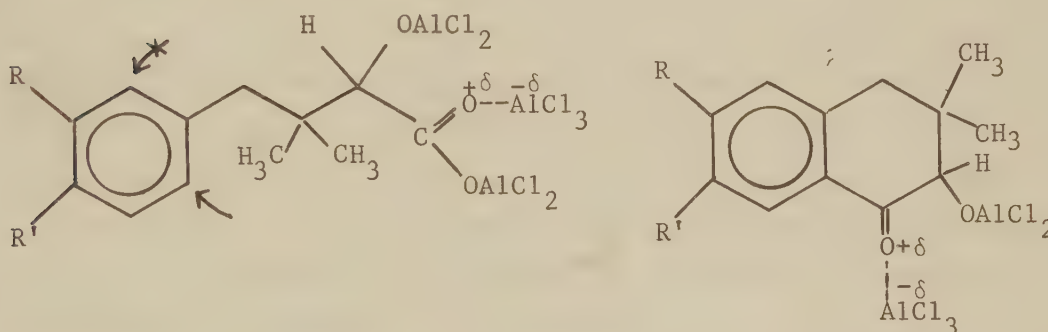
L'orthoxylène, la tétraline et le méthyl-1 naphthalène pouvaient donner plusieurs tétralones suivant le sens de l'acylation interne ; tandis que le fluorobenzène pouvait permettre d'obtenir des hydroxy-tétralones fluorées dotées de propriétés pharmacodynamiques intéressantes à étudier. Si l'orthoxylène se comporte sensiblement comme le benzène, l'apparition de produits de duplication du type biphényle (20) gêne déjà considérablement l'isolement des cétones cycliques et diminue d'autant les rendements. Lorsque nous passons à la tétraline et au méthyl-1 naphthalène, il devient pratiquement impossible d'extraire les cétones du milieu réactionnel ; quant au fluorobenzène, il forme un complexe avec le chlorure d'aluminium et réagit sur lui-même suivant le processus déjà décrit par G.A. Olah (22).



Colonge et Grimaud (22) signalent un comportement analogue des dérivés halogénés du benzène dans la réaction de Friedel et Crafts. La cyclisation en tétralone fluorée semble difficile, un chauffage prolongé permet d'en détecter une trace par spectrographie infra-rouge.

De toutes façons, dans chacun des cas où nous pouvons les isoler nous retrouvons les différentes cétones cycliques isomérisées ou déméthylée dans les mêmes proportions que lors de la condensation sur le benzène.

Enfin, lorsque deux possibilités de cyclisation sont offertes au complexe (d) pour conduire à une cétone cyclique c'est du côté le moins encombré du noyau que se fait la substitution.



Dans chacun de ces cas le spectre de RMN laisse apparaître clairement deux protons situés en para sur le noyau.

Etude de solvant dans la réaction de Friedel et Crafts

Nous avons constaté que l'emploi de l'hydrocarbure aromatique en excès comme solvant n'est pas à généraliser si l'on désire obtenir les différentes cétones cycliques avec de bons rendements. Par contre les proportions d'acides sont assez satisfaisantes en opérant à 80° sans excès de catalyseur.

Nous avons donc cherché à opérer sans excès d'hydrocarbure aromatique dans un solvant inerte à l'action du chlorure d'aluminium. Comme le benzène, le sulfure de carbone ne dissout pas le chlorure d'aluminium. Les réactions sont en général très longues avec ce solvant, nous avons prolongé le temps de reflux proche de 50° jusqu'à 48 heures sans obtenir aucun résultat. L'action de ce solvant n'est donc pas suffisante pour permettre au complexe olide- AlCl_3 de réagir, bien qu'il laisse au catalyseur toute son activité.

Le chlorure de méthylène, comme le nitrobenzène et le tétrachloroéthane symétrique, dissout le chlorure d'aluminium en formant un complexe. L'activité catalytique est diminuée et l'usage de ces solvants peut éviter la formation de produits de duplication de l'hydrocarbure. En poussant le reflux jusqu'à 55° le chlorure de méthylène dissout le complexe olide- AlCl_3 et après 4 à 5 heures de chauffage, l'hydrolyse du milieu réactionnel nous permet d'isoler des proportions peu importantes d'acides (20 à 30 %). Un temps de chauffage plus long ne donne pas de meilleurs résultats et cette température est très insuffisante pour obtenir la cyclisation ; nous obtenons également très peu de produits de polycondensation, la diminution de ces composés secondaires ne compense pas l'abaissement du rendement de la réaction.

L'essai dans le nitrobenzène se termine très rapidement par un brutal réchauffement et une prise en masse du milieu réactionnel dès que la température atteint 55°.

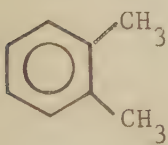
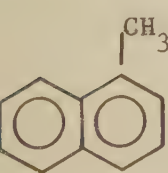
Dans un mélange nitrobenzène 20 % et tétrachloroéthane 80 %, nous obtenons les acides avec de bons rendements mais jamais supérieurs à ceux observés sans solvant, et la présence du nitrobenzène rend l'isolement des cétones difficile par distillation comme par chromatographie.

Enfin, dans le tétrachloroéthane, le complexe se dissout à chaud ; en opérant avec 4 moles de chlorure d'aluminium, nous obtenons dans le cas de l'orthoxylène et de la tétraline des cétones avec des rendements de l'ordre de 50 à 60 %. Pour le méthylnaphtalène et le fluorobenzène il n'est pas possible d'en détecter qu'une trace.

L'emploi d'un solvant peut donc favoriser l'isolement des produits cétoniques, mais il ne change en rien les cétones isomères ou déméthylée.

Le tableau n° 1 résume tous les meilleurs cas de condensation, tant en acides qu'en cétones.

TABLEAU N° 1

Substrat aromatique	Solvant	θ	T	M AlCl_3 M olide	Acides	Cétones
		80°	4 h 30	2	80 %	0 %
		80°	5 h	3	20 %	60 %
	Tétrachloro- éthane	90°	5 h	3	15 %	45 %
		90°	4 h	2	70 %	traces
		90°	4 h	3	traces	65 %
	Tétrachloro- éthane	reflux	4 h	3	traces	45 %
		90°	4 h	2	70 %	traces
		90°	4 h	3	15 %	30 %
	Tétrachloro- éthane	90°	4 h	4	traces	50 %
			4 h	2	68-70 %	traces
		90°	4 h	3	15 %	10 %
	Tétrachloro- éthane		5 h	4	traces	65 %
		90°	4 h	2	50 %	
			4 h	3	36 %	
	Tétrachloro- éthane		4 h	4	traces	traces
		80°	4 h	3	66 %	
	Tétrachloro- éthane	90°	4 h	3	65-70 %	traces

Cyclisation des acides hydroxy-2 diméthyl-3,3 aryl-4 butyriques.

On constate sur le tableau n° 1 que les rendements en produits acides de condensation sont assez élevés, mais la nécessité d'augmenter le temps de réaction et les proportions de catalyseur utilisé pour obtenir directement les tétralones, limite les résultats en créant des réactions secondaires et en résinifiant fortement le milieu réactionnel. Nous avons donc volontairement orienté la réaction de Friedel et Crafts afin d'obtenir le rendement maximum en acide et nous avons tenté la cyclisation ultérieure de cet acide.

Nombreuses sont les méthodes décrivant la cyclisation d'acides aryl-4 butyriques en tétralones. Cette transformation peut se faire sous l'action du chlorure d'aluminium (23) ou en utilisant les acides protoniques comme l'acide sulfurique (24 a, b) l'acide paratoluènesulfonique (25), l'acide polyphosphorique (26). Le fluorure de bore (27) sur l'ester donne le même résultat, comme le chlorure stannique sur le chlorure d'acide (28). Il était à craindre qu'en employant une de ces méthodes sans protéger auparavant la fonction alcool, nous risquions d'obtenir les aldéhydes aryl-3 propioniques, produits de dégradation de l'acide alcool. Ces aldéhydes sont facilement polymérisables dans ce milieu réactionnel, c'est pourquoi, nous avons pensé faire tout d'abord l'ester acétique de l'acide alcool, puis en présence d'acide sulfurique, nous inspirant de la méthode décrite par R.T. Arnold et coll. (29), nous avons obtenu les acétoxy-2 tétralones avec des rendements de l'ordre de 70 %. Il est à noter qu'en partant d'un mélange d'acides nous avons obtenu un mélange de cétones cycliques dans les mêmes proportions que dans la réaction de Friedel et Crafts.

L'hydrolyse des différentes cétones cycliques α -acétoxyliées par l'acide chlorhydrique dans le dioxanne à reflux (30) conduit quantitativement aux hydroxy-2 tétralones.

En conclusion, cette étude nous a permis de mettre en évidence un des rares cas d'isomérisation de la chaîne carbonée d'une lactone sous l'influence du catalyseur dans la réaction de Friedel et Crafts ; nous avons pu identifier les différents composés résultant de cette réaction. Parmi les produits cétoniques, il nous a été possible d'isoler quantitativement l'hydroxy-2 diméthyl-3,3 tétralone-1. D'autres essais sur d'autres carbures aromatiques ont montré qu'il devenait très difficile d'obtenir les hydroxy-cétones sans utiliser un solvant. Nous avons vu enfin qu'il était préférable de cycliser l'acide hydroxy-2 diméthyl-3,3 phényl-4 butyrique pour obtenir l'hydroxy-2 diméthyl-3,3 tétralone avec un bon rendement. De toutes façons il n'a jamais été possible d'éviter la formation de composés isomères ou déméthylé.

CHAPITRE I C

- Nouvelle synthèse de l'oxo-2 diméthyl-3,3 butanolide-1,4^{*} -

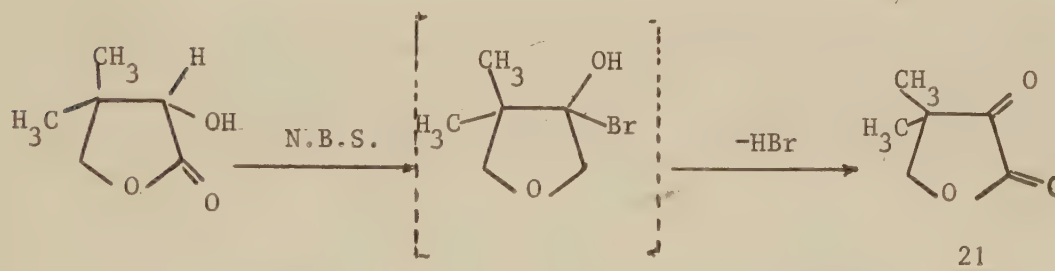
Comportement de l'oxolactone pantothenique

dans la réaction de Friedel et Crafts.

* Le travail décrit dans ce chapitre a fait l'objet d'une note préliminaire parue au Bulletin de la Société Chimique de France p. 1909 (1967).

Oxydation de 1'hydroxy-2 diméthyl-3,3 butanolide-1,4

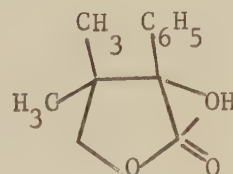
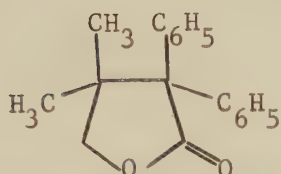
Le tétracétate de plomb oxyde 1'hydroxy-2 diméthyl-3,3 butanolide -1,4 en oxolactone correspondante. S.H. Lipton et F.M. Strong (31) ont obtenu ainsi avec un faible rendement 1'oxo-2 diméthyl-3,3 butanolide-1,4 21. Nous avons préféré préparer ce même composé en utilisant la N-bromo-succinimide comme agent d'oxydation, suivant la méthode décrite par P.F. Kruse et coll. (32). La réaction, plus rapide, se fait au reflux du CCl_4 en présence d'une trace de peroxyde de benzoyle, il est très facile de la suivre et le rendement atteint 70 %.



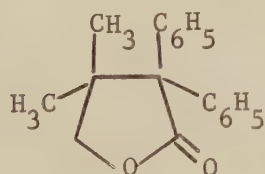
Comportement de 1'oxo-2 diméthyl-3,3 butanolide-1,4
dans la réaction de Friedel et Crafts.

Les composés carbonylés ont une réactivité médiocre dans les réactions de Friedel et Crafts ; alors que placée en o d'un groupe carboxyle, on observe une grande activation de la fonction cétone. Ce fait a été signalé par J. Wegmann et H. Dahn (33) qui ont condensé 1'acide oxopropionique sur le benzène sous l'action du chlorure d'aluminium et ont obtenu de 1'acide atrolactique de 1'acide diphenyl propionique.

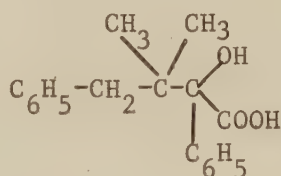
L'oxo-2 diméthyl-3,3 butanolide-1,4 condensé dans des conditions analogues sur le benzène pouvait nous conduire à l'hydroxy-2 phényl-2 diméthyl-3,3 butanolide-1,4 et au diphényl-2,2 diméthyl-3,3 butanolide-1,4.



En réalité, suivant les conditions, nous avons obtenu le diphényl-2,2 diméthyl-3,3 butanolide-1,4 22 seul ou accompagné d'un faible pourcentage d'acide hydroxy-2 diméthyl-3,3 diphényl-2,4 butyrique 23.



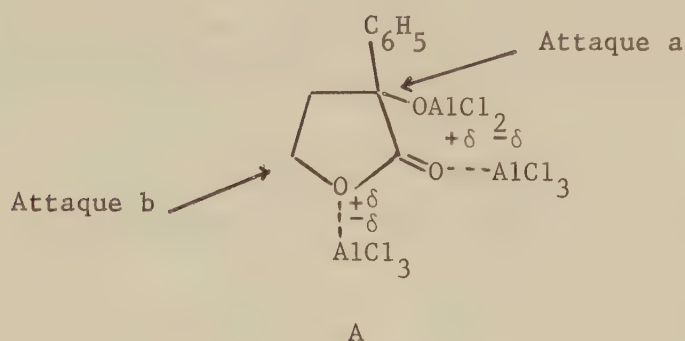
22



23

La condensation de l'oxolactone se fait dès 0° si on désire obtenir uniquement la lactone 22. A partir de 55° on peut isoler l'acide 23.

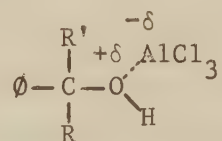
Nous pouvons penser que ces deux composés proviennent d'un même complexe intermédiaire. En effet, dans un premier temps le carbonyle activé est le siège d'une attaque nucléophile du noyau. Il se forme un complexe du type A.



Ce complexe non isolé, possède deux centres carbonés électrophiles susceptibles de réagir avec une seconde molécule de benzène :

- le carbone benzylique qui conduit à la lactone (attaque a).
- le carbone situé en 4 qui par un mécanisme d'ouverture de la lactone permet d'isoler l'acide 23. (attaque b).

La compétition semble très en faveur de a, le carbone benzylique réagit dès 0° tandis qu'il faut une température minimum de 55° pour obtenir l'ouverture du complexe. On sait que les complexes dérivés d'alcools tertiaires benzyliques du type

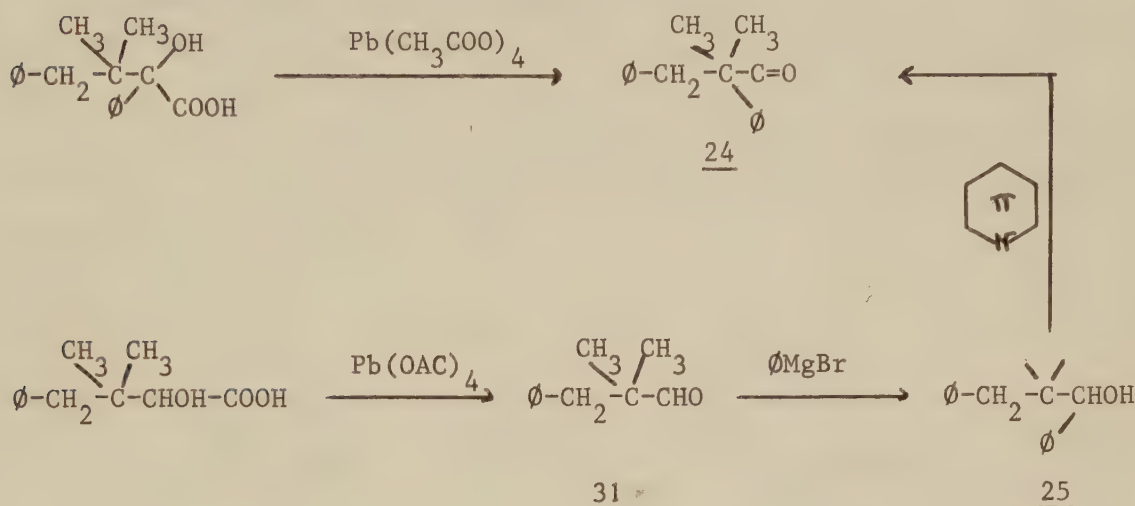


s'avèrent particulièrement réactifs dans les alcoylations de noyaux aromatiques (34 a, b). Les rendements de condensation peuvent atteindre 95 % lorsqu'il n'y a pas de possibilité de déshydratation, en effet la présence du noyau aromatique augmente le caractère électrophile du carbone considéré. On peut même penser que l'énergie d'activation de cette réaction est inférieure à celle qui permet d'obtenir A puisqu'il n'est pas possible d'isoler la lactone correspondant à l'hydrolyse de A.

La structure des deux composés 22 et 23 a été établie par une étude spectrale infra-rouge et RMN :

1 - Acide hydroxy-2 diméthyl-3,3 diphényl-2,4 butyrique 23 :

Comme tous les acides α hydroxylés il peut être décarboxylé par le tétracétate de plomb. La cétone obtenue est la diméthyl-2,2 diphényl-1,3 propanone 24 caractérisée par son oxime et par son étude spectrale. Nous l'avons comparée à un échantillon authentique préparé par voie univoque :



La condensation du bromure de phényl magnésium sur le diméthyl-2,2 phényl-3 propanal 31 obtenu par dégradation de l'acide hydroxy-2 diméthyl-3,3 phényl-4 butyrique obtenu précédemment a donné quantitativement le diméthyl-2,2 diphényl-1,3 propanol-1 25. L'oxydation de cet alcool par l'anhydride chromique dans la pyridine (39) fournit avec un bon rendement la diphényl-1,3 diméthyl-2,2 propanone-1 24 dont les caractéristiques sont en tous points identiques à celles décrites précédemment. Le point de fusion du mélange des oximes ne subit aucune dépression.

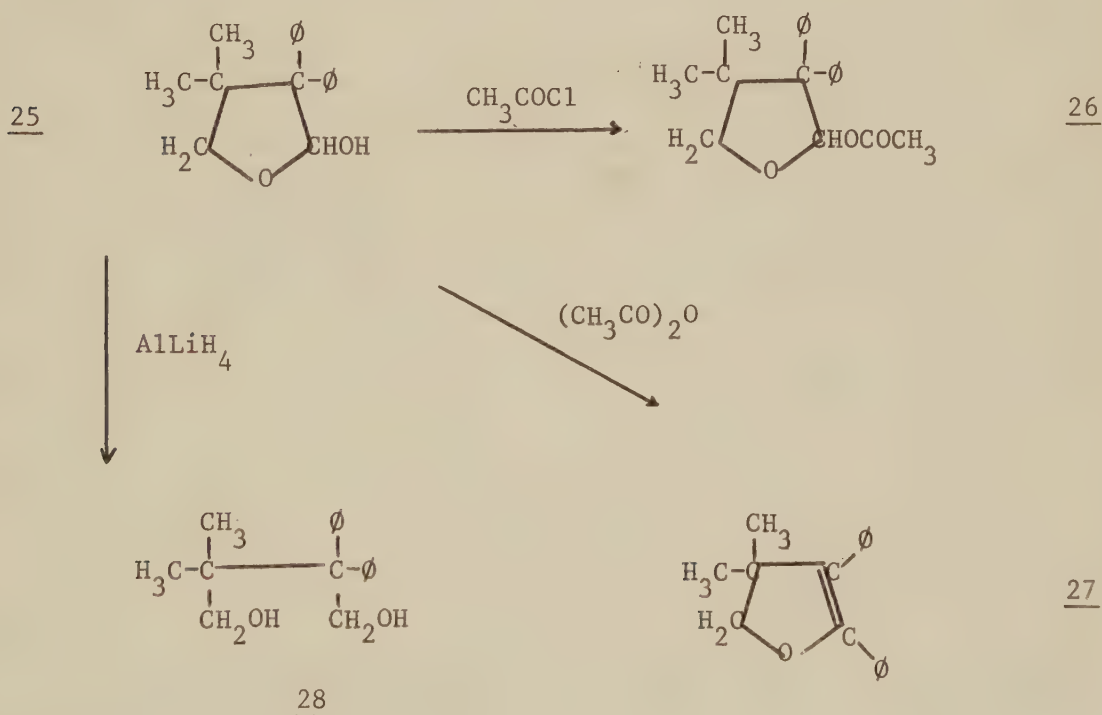
2 - Le diphényl-2,2 diméthyl-3,3 butanolide-1,4 présente une bande de vibration $\nu_{\text{C=O}}$ caractéristique et un spectre de RMN en accord avec la structure proposée.

Cet olide est aussi caractérisé par ces différents produits de réduction.

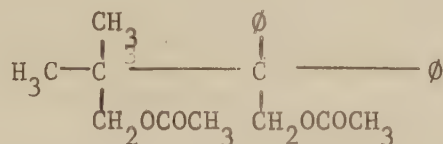
La réduction ménagée de cet olide 22 suivant la méthode décrite par G.E. Arth (8) nous permet d'obtenir l'hydroxy-aldéhyde. Nous avons pu isoler le diphényl-2,2 diméthyl-3,3 butanol-4 al-1 sous forme d'hémiacétal cyclique 25. Il présente les caractéristiques suivantes :

- Il réduit la liqueur de fehling et donne une phényl-hydrazone. Le chlorure d'acétyl, en présence de pyridine, conduit à l'acétoxy-2 diphényl-3,3 diméthyl-4,4 tétrahydrofuranne 26. L'anhydride acétique au reflux, provoque une déshydratation accompagnée de la migration d'un phényle, le diphényl-2,3 diméthyl-4,4 dihydrofuranne 27 est ainsi isolé. Une réaction analogue a été signalée par C. Glacet (40).

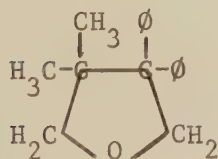
Enfin, l'hydrure d'aluminium et de lithium à ébullition dans le THF provoque la réduction complète et fournit le diphényl-2,2 diméthyl-3,3 butane diol-1,4 28.



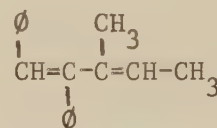
La réduction complète du diphényl-2,2 diméthyl-3,3 butanolide-1,4 22 par l'hydrure d'aluminium et de lithium à ébullition du THF nous a permis d'obtenir directement le diol 28. Il est caractérisé par son dérivé diacétylé.



Comme tous les diols-1,4, il peut être aussi déshydraté sous l'action de l'acide sulfurique à 10 %. Cependant, bien que le diphényl-3,3 diméthyl-4,4 tétrahydrofuranne 29 soit formé de façon prédominante, 85 %, nous avons pu obtenir en même temps une faible quantité de diphényl-1,2 méthyl-3 pentadiène-1,3 30. Ce diène ne donne pas de réaction de Diels et Alder avec l'anhydride maléique. Il est aussi remarquable que le tétrahydrofuranne chauffé à ébullition de l'acide sulfurique à 20 % ne subit aucune transformation en diène.



29



30

Nous avons donc proposé une nouvelle voie d'accès à l'oxolactone pantothénique et le comportement de cet olide dans la réaction de Friedel et Crafts nous a permis de montrer la compétition de deux fonctions carbonyles. Les composés isolés étant jusqu'alors inconnus, nous en avons fait l'étude.

PARTIE EXPERIMENTALE

CHAPITRE I A

A - Réduction de 1'hydroxy-2 diméthyl-3,3 butanolide-1,4.

On ajoute de manière à obtenir un bon reflux une solution contenant 2,6 g ($2 \cdot 10^{-2}$ M) de pantolactone, rigoureusement séchée, dans 30 cm³ de THF, à 0,64 g (10 %) en excès de AlLiH_4 dans 50 cm³ du même solvant. Le reflux est maintenu 10 heures tout en agitant fortement. Après avoir refroidi à 0°, on hydrolyse le milieu réactionnel par H_2SO_4 à 20 % jusqu'à pH 6,8. L'alumine qui a précipité est filtrée sur cellite et lavée à l'alcool. La phase liquide est évaporée sous vide et le diméthyl-3,3 butane triol-1,2,4 1 distille.

$E_{0,1} \ 130^\circ$

Rdt : 98 %

Il cristallise en prismes incolores par l'addition d'éther.

Analyse $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{O}_3$

M = 134,17

Calc. %	C 53,78	H 10,53
Tr.	53,74	10,58

Caractéristiques physiques :

Spectre infra-rouge : dans le nujol entre lames NaCl

$\nu_{\text{OH}} \ 3320 \text{ cm}^{-1}$

Spectre de RMN : solution dans CDCl_3 .

$ \begin{array}{c} \text{a} \quad \text{d} \\ \text{CH}_3 \quad \text{H} \\ \quad \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-\text{C}-\text{OH}^{\text{e}} \\ \quad \\ \text{HOH}_2\text{C} \quad \text{CH}_2\text{OH} \\ \text{e} \quad \text{b} \quad \text{c} \quad \text{e} \end{array} $	$\delta_{\text{H}_\text{a}}$	0,88 et $0,90 \cdot 10^{-6}$	(2s)	2x3H
	$\delta_{\text{H}_\text{b}}$	$3,5 \cdot 10^{-6}$	(s)	2H
	$\delta_{\text{H}_\text{c}}$	$3,68 \cdot 10^{-6}$	(m)	3H
	$\delta_{\text{H}_\text{d}}$			
	$\delta_{\text{H}_\text{e}}$	$4,1 \cdot 10^{-6}$	déplaçable (s)	3H

Dérivé caractéristique : triester acétique 2.

Le diméthyl-3,3 triacétoxy-1,2,4 butane 2 est obtenu par action directe du chlorure d'acétyle en présence de pyridine.

C'est une huile visqueuse à odeur agréable qui distille :

$$E_{19} \ 150-151^{\circ} \qquad n_D^{20} = 1,4450 \qquad \text{Rdt : 70 \%}$$

$$\text{Analyse } \underline{C_{12}H_{20}O_6} \qquad M = 260,28$$

Calc. %	C	55,45	H	7,76
Tr.		55,60		7,85

Caractéristiques physiques :

Spectre infra-rouge : film liquide entre lames NaCl

$$\nu_{C=O} \ 1740 \text{ cm}^{-1}$$

B - Passage du diméthyl-3,3 hydroxy-4 tétrahydrofuranne :

Le diméthyl-3,3 hydroxy-4 tétrahydrofuranne 3 est obtenu en distillant directement sous pression réduite (15 mm Hg) avec une colonne Vigreux à 4 pointes, 6,7 g de triol ($5 \cdot 10^{-2}$ M) en présence de $0,3 \text{ cm}^3$ d'acide sulfurique concentré (d : 1,8). Le liquide obtenu, dissous dans 100 cm^3 d'éther anhydre est séché quelques minutes sur CO_3Na_2 . Une seconde rectification permet d'isoler un liquide incolore :

$$E_{15} \ 86-87^{\circ} \qquad n_D^{18} = 1,4490 \qquad \text{Rdt : 67 \%}$$

$$\text{Analyse } \underline{C_6H_{12}O_2} \qquad M = 116,15$$

Calc. %	C	62,12	H	10,43
Tr.		61,74		10,34

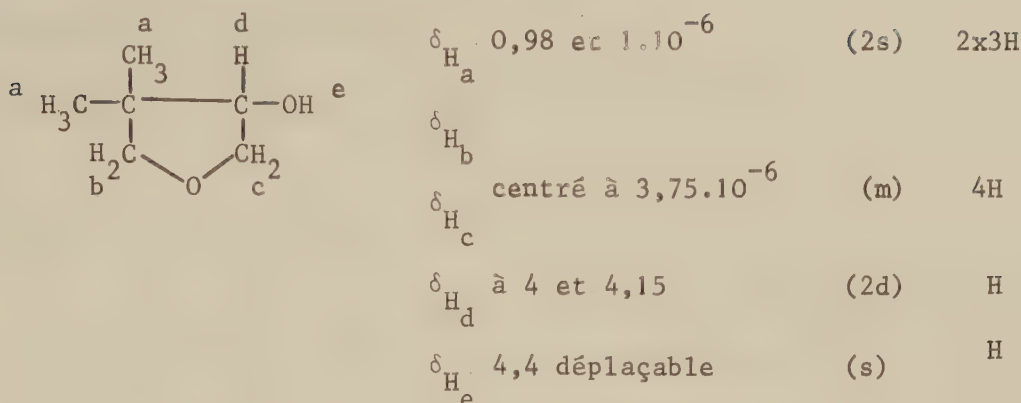
Caractéristiques physiques

Spectre infra-rouge : film liquide entre lames NaCl

$$\nu_{OH} \ 3360 \text{ cm}^{-1}$$

$$\nu_{C-O} \ 1050 \text{ cm}^{-1}$$

Spectre de RMN : en solution dans CDCl_3 .



Dérivé caractéristique 4

Ester acétique ; il est obtenu par chauffage de l'alcool dans l'anhydride acétique. C'est un liquide incolore à odeur agréable.

E_{16} 77-78°

n_D^{23} : 1,4318

Rdt = 70 %

Analyse $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_3$

M = 158,19

Calc. % C 60,81 H 8,93

Tr. 60,75 9,30

Caractéristiques physiques

Spectre infra-rouge

$\nu_{\text{C=O}}$ 1740 cm^{-1}

C - Ouverture du cycle furannique :

Sur 2,32 g (2.10^{-2} M) d'hydroxy-4 diméthyl-3,3 tétrahydrofuranne additionnés d'une trace de chlorure de zinc, on fait tomber goutte à goutte, en agitant, 2 g de chlorure d'acétyle. Le mélange s'échauffe et HCl se dégage régulièrement. Quand ce dégagement a cessé, on ajoute en une seule fois, 2 g de chlorure d'acétyle et on chauffe deux heures à 70°. On distille ensuite directement le chloro-1 diacétoxy-2,4 diméthyl-3,3 butane 5, liquide incolore à odeur piquante :

E_{28} 138°

n_D^{20} : 1,4430

Analyse $C_{10}H_{17}O_4Cl$

M = 236,68

Calc. %	C	50,68	H	7,23	Cl	14,96
Tr.		50,90		7,19		14,74

Caractéristiques physiques

Spectre infra-rouge : film liquide entre lames NaCl

$$\nu_{C=O} \quad 1740 \text{ cm}^{-1}$$

Spectre de RMN : en solution dans $CDCl_3$.

$ \begin{array}{c} \begin{array}{ccccc} & a & & d & \\ & CH_3 & & H & \\ a & H_3C-C & - & C & -OCOCH_3 \quad b \\ & & & & \\ H_3CCOO-CH_2 & & & CH_2Cl & \\ b & & & c & \end{array} \end{array} $	δ_{H_a}	à $1,10^{-6}$ et $1,15 \cdot 10^{-6}$	(2s)	2 3H
	δ_{H_b}	centré à $3,45 \cdot 10^{-6}$	(m)	8H
	δ_{H_c}	à $3,75 \cdot 10^{-6}$	(d)	2H
	δ_{H_d}	à $5,2 \cdot 10^{-6}$	(2d)	H

Une irradiation du massif centré à $3,75 \cdot 10^{-6}$ réduit les deux doublets centrés à $5,2 \cdot 10^{-6}$ à un seul doublet ayant le même déplacement chimique.

D - Passage à 1'oxo-4 diméthyl-3,3 tétrahydrofuranne 6.

Un mélange de 5,8 g (0,05 M) de diméthyl-3,3 hydroxy-4 tétrahydrofuranne et de 22,1 g (0,05 M) de tétracétate de plomb dans 100 cm³ de benzène anhydre est maintenu à reflux pendant 2 heures. Au refroidissement, 1'acétate de plomb précipite. Il est éliminé par filtration. Le filtrat est neutralisé par un brassage énergique avec CO_3Na_2 sec. Après filtration et évaporation du solvant, le diméthyl-3,3 oxo-4 tétrahydrofuranne est distillé. C'est un liquide mobile incolore.

$$E_{25} \quad 115-116^\circ \quad n_D^{20} = 1,4262 \quad \text{Rdt : 98 \%}$$

Analyse $C_6H_{10}O_2$

M = 114,14

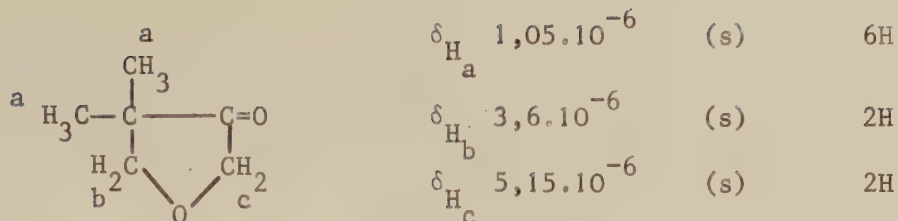
Calc. %	C	62,32	H	10,21
Tr.		62,18		10,37

Caractéristiques physiques

Spectre infra-rouge : film liquide entre lames NaCl

$$\nu_{C=O} \quad 1725 \text{ cm}^{-1}$$

Spectre de RMN : en solution dans $CDCl_3$.



Dérivés caractéristiques

La dinitro-2,4 phénylhydrazone est obtenue sous forme de cristaux orangés et fond à 81°. Elle recristallise dans l'alcool à 95°.

Analyse $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_5$ $M = 294,26$

Calc. %	N	19,06
Tr.		18,98

L'oxime est un liquide visqueux qui distille.

$E_{20} \quad 133-136^\circ \quad n_D^{17,5} = 1,4275$

Analyse $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NO}_2$ $M = 129,14$

Calc. %	N	10,86
Tr.		11,02

E - Diméthyl-3,3 amino-4 tétrahydrofuranne 7.

On ajoute goutte à goutte, une solution contenant 1,29 g (10^{-2} M) de l'oxime précédente dans 30 cm³ d'éther anhydre à 0,25 g (excès 50 %) de LiAlH₄ dans 30 cm³ du même solvant. On porte à reflux 3 heures, tout en agitant fortement. Après refroidissement à 0°, on précipite l'alumine par 10 gouttes de soude à 10 %. On filtre sur cellite. La phase étherée est séchée sur sulfate de magnésium. Le solvant est évaporé et le diméthyl-3,3 amino-4 tétrahydrofuranne 7 distille :

$E_{22} \quad 130^\circ \quad n_D^{23} = 1,4315 \quad \text{Rdt}=45 \%$

Analyse $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{NO}$ $M = 115,16$

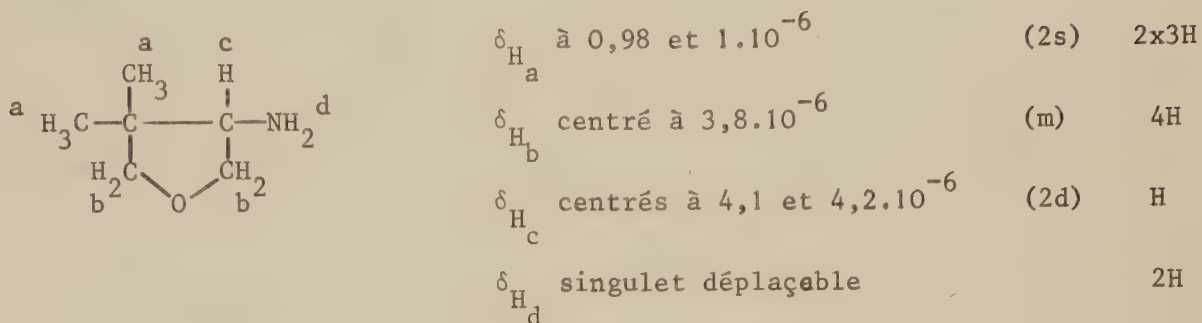
Calc. %	C	62,60	H	11,37	N	12,15
Tr.		62,47		11,45		12,10

Caractéristiques physiques

Spectre infra-rouge : film liquide entre lames NaCl.

$$\nu_{\text{NH}_2} \quad 3480 \text{ cm}^{-1}$$

Spectre de RMN : en solution dans CDCl_3 .



Dérivé caractéristique :

Chlorhydrate : il est obtenu en faisant barboter un courant de HCl sec dans une solution étherée d'amine. Il cristallise en cristaux blancs hygroscopiques. F : $76-78^\circ$

Analyse $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{NOCl}$ M = 151,62

Calc. %	Cl	23,40
Tr.		23,69

F - Passage à l'éther α bromé 8

On porte à reflux 5,7 g de diméthyl-3,3 oxo-4 tétrahydrofuranne 6 et 8,9 g de N bromosuccinimide dans 100 cm^3 de tétrachlorure de carbone ces, en présence d'une trace de peroxyde de benzoïle. Il faut 5 heures pour obtenir une décoloration du mélange. Après refroidissement le succinimide est filtré et le filtrat est neutralisé par CO_3Na_2 sec. Le solvant est chassé et le bromo-2 oxo-3 diméthyl-4,4 tétrahydrofuranne 8 distille.

$E_{14} \quad 88^\circ$

$n_D^{20} = 1,4732$

Rdt = 78 %

Caractéristiques physiques :

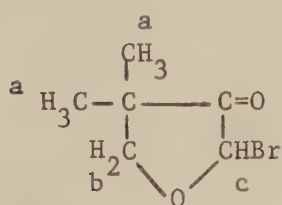
Analyse $C_6H_9BrO_2$ $M = 193,04$

Calc. %	C	37,53	H	4,7	Br	41,41
Tr.		37,34		4,98		41,32

Spectre infra-rouge

$\nu_{C=O} 1715 \text{ cm}^{-1}$

Spectre de RMN



δ_{H_a}	$\approx 1,10^{-6}$	(s)	6H
δ_{H_b}	$\approx 3,6.10^{-6}$	(s)	2H
δ_{H_c}	$\approx 4,2.10^{-6}$	(s)	H

CHAPITRE I B

Comportement de l'hydroxy-2 diméthyl-3,3 butanolide-1,4 dans la réaction de Friedel et Crafts

1°- Mode opératoire général : l'hydrocarbure est employé comme solvant.

13 g (0,1 M) de pantolactone dissous dans 100 cm³ d'hydrocarbure aromatique anhydre déthiophène sont ajoutés en 30 minutes à une suspension de 39 g (0,3 M) de chlorure d'aluminium finement pulvérisé dans 100 cm³ du même solvant, la température étant limitée à 55°. Le mélange est ensuite chauffé à 90° pendant 4 heures. Après refroidissement le contenu du ballon, de couleur sombre, est versé dans 150 cm³ de HCl glacé. On décante la phase organique et on extrait par deux fois la phase aqueuse avec 100 cm³ d'éther. Le tout est lavé à l'eau puis à la soude à 10 %.

La phase alcaline est acidifiée (pH 4). Les acides précipitent sous forme d'huile qui est extraite à l'éther et séchée sur sulfate de magnésium.

La phase organique est lavée jusqu'à pH neutre et séchée sur sulfate de magnésium.

2°- Mode opératoire dans le tétrachloroéthane symétrique :

13 g de pantolactone (0,1 M) sont dissous dans 20 cm³ d'hydrocarbure aromatique et 150 cm³ de tétrachloroéthane. On ajoute, par petites fractions, 52 g (0,4 M) de chlorure d'aluminium finement pulvérisé. La température est maintenue à 55° pendant toute l'addition. Le mélange est ensuite porté à 90° pendant 4 heures. Après destruction par HCl glacé, on traite la phase organique comme précédemment.

Nous avons alors étudié successivement les deux phases.

- Traitement de la phase organique neutre -

1 - Isolement de l'hydroxy-2 diméthyl-3,3 tétralone 9

Après avoir chassé le solvant, les produits organiques sont chromatographiés en phase vapeur :

Colonne Carbowax 20 M 10 % sur chromosorb P

1/8" longueur 2 mètres. Injecteur à 255°, four à 175°.

Gaz vecteur hélium.

On met en évidence trois pics dans les proportions 35, 30, 35 %.
Le second pic n'est pas symétrique.

4 g de cette phase organique sont chromatographiés sur colonne de 60 g de silice adde Mallindckrodt 100 mesh. 300 cm³ d'hexane permettent d'en éluer une partie. Elle contient essentiellement la cétone correspondant au 1er pic en CPV et environ 5 % des autres composés. Une seconde chromatographie de cette 1ère fraction sur une colonne identique permet d'isoler 1,2 g d'hydroxy-2 diméthyl-3,3 tétralone 9 pure cristallisée et un résidu d'où l'on peut encore extraire par cristallisation à froid dans l'hexane 0,2 g de cette tétralone.

Caractéristiques physiques :

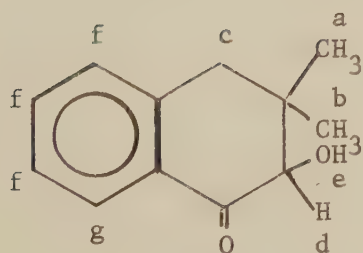
C'est un solide blanc F = 78° (hexane).

Spectre infra-rouge : en solution dans CCl₄

$$\nu_{\text{OH}} 3450 \text{ cm}^{-1}$$

$$\nu_{\text{C=O}} 1680 \text{ cm}^{-1}$$

Spectre de RMN : en solution dans CDCl₃.



δ_{H_a}	$0,85 \cdot 10^{-6}$	(s)	3H
δ_{H_b}	$1,30 \cdot 10^{-6}$	(s)	3H
δ_{H_c}	$2,95 \cdot 10^{-6}$	(q)	2H
δ_{H_d}	$4,2 \cdot 10^{-6}$	(s)	H
δ_{H_e}	déplaçable 4,3	(s)	H
δ_{H_f}	$7,35 \cdot 10^{-6}$	(m)	3H
δ_{H_g}	$7,95 \cdot 10^{-6}$	(m)	H

Spectre Ultra-violet : dans l'éthanol.

λ_{Max} 249 nm ϵ 11 600

Spectre de masse à 70 eV

m/e 190 M+

Analyse $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_2$ M = 190,23

Calc. %	C	75,80	H	7,40
Tr.		75,69		7,45

Dérivé caractéristique :

dinitro-2,4 phényl hydrazone : F=178° (éthanol).

Analyse $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_5$ M = 370,35

Calc. %	N	15,14
Tr.		15,33

2 - Isolement de la diméthyl-3,4 naphtoquinone-1,2 : 11.

La tétralone A aynat été entièrement éliminée du mélange, les autres cétones ne sont pas séparables dans ces conditions. L'acétate d'éthyle permet d'éluer ce qui reste sur les colonnes de silice et en y joignant le résidu de cristallisation de la tétralone A, nous récupérons la totalité de ces composés. Une partie de ce mélange cristallise dans le benzène. Ce sont des cristaux rouges de diméthyl-3,4 naphtoquinone-1,2 11.

Caractéristiques physiques :

Cristaux F = 140° (benzène)

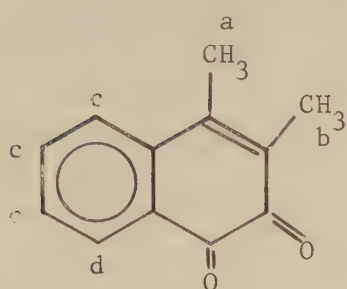
Spectre infra-rouge : en suspension dans le nujol.

$\nu_{\text{C=O}}$ 1660-1650 cm^{-1}

Spectre ultra-violet dans l'acétonitrile.

λ_{max} 427 nm ϵ 17 300

Spectre de RMN : en solution dans le CDCl_3 .



δ_{H_a}	$2,1 \cdot 10^{-6}$	(s)	3H
δ_{H_b}	$2,4 \cdot 10^{-6}$	(s)	3H
δ_{H_c}	$7,6 \cdot 10^{-6}$	(s)	3H
δ_{H_d}	$8,1 \cdot 10^{-6}$	(s)	H

Analyse $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{O}_2$

M = 186,20

Calc. %	C	77,43	H	5,40
Tr.		77,32		5,52

Dérivé caractéristique

Obtenue par condensation de l'ortho-phénylène diamine à ébullition dans CH_3COOH , la diméthyl-5,6 benzo (a) phénazine 12 est un solide jaune qui fond à 164° (éthanol).

Analyse $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2$

M = 258,30

Calc. %	N	10,86
Tr.		10,84

3 - Isolement de l'hydroxy-2 éthyl-3 méthyl-3 indanone-1 16.

Après avoir éliminé par filtration la diméthyl-3,4 naphtoquinone-1,2 le résidu organique est porté au reflux d'une solution aqueuse de liqueur de Fehling. Le mélange devient rapidement marron. Au bout d'une 1/2 heure de ce traitement, on refroidit et les cristaux qui précipitent sont filtrés. Le filtrat est extrait au benzène et chromatographié sur une colonne de silice. 20 g de silice pour 0,6 g de résidu. 200 cm^3 d'hexane permettent d'isoler 0,3 g d'hydroxy-2 éthyl-3 méthyl-3 indanone-1 16 sous forme de liquide visqueux.

Caractéristiques physiques :

Spectre infra-rouge : film liquide entre lames NaCl.

$$\nu_{\text{OH}} \quad 3450 \text{ cm}^{-1}$$

$$\nu_{\text{C=O}} \quad 1716 \text{ cm}^{-1}$$

Spectre ultra-violet : éthanol

$$\lambda_{\text{max}} \quad 249 \text{ nm} \quad \epsilon \quad 12 \quad 300$$

Spectre de masse à 70 eV

$$m/e \quad 190 \quad M^+$$

Spectre de RMN

	δ_{H_a}	$1,05 \cdot 10^{-6}$	(m)	6H	
	δ_{H_b}	$1,45 \cdot 10^{-6}$	(q)	2H	$J_{ab} = 7 \text{ Hz}$
	δ_{H_c}	$4,2 \cdot 10^{-6}$	(s)	H	
	δ_{H_d}	déplaçable 4,15	(s)	H	
	δ_{H_e}	$7,2 \cdot 10^{-6}$	(m)	3H	
	δ_{H_f}	$7,95 \cdot 10^{-6}$	(m)	H	

Analyse $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_2$

$$M = 190,23$$

Calc. % C 75,80 H 7,40

Tr. 75,72 7,5

Dérivé caractéristiques :

dinitro-2,4 phénylhydrazone F = 157° (éthanol)

Analyse $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_5$

$$M = 370,35$$

Calc. % N 15,14

Tr. 15,28

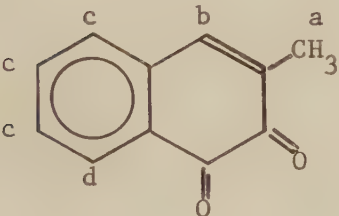
4 - Isolement de la méthyl-3 naphtoquinone-1,2 14.

Dans le mélange de méthyl-3 naphtoquinone-1,2 et de diméthyl-3,4 naphtoquinone-1,2 obtenu par oxydation du mélange des tétralones, il est possible d'éliminer la diméthyl-3,4 naphtoquinone-1,2 par cristallisation fractionnée dans le benzène.

La méthyl-3 naphtoquinone-1,2 est ainsi isolée, elle fond à 122° (Litt 122° (24)). Elle se présente sous forme de cristaux rouges.

Caractéristiques physiques :

Spectre de RMN : en solution dans CDCl_3 .

	δ_{H_a}	$2,4 \cdot 10^{-6}$	(s)	3H
	δ_{H_b}	$6,8 \cdot 10^{-6}$	(s)	H
	δ_{H_c}	$7,6 \cdot 10^{-6}$	(m)	3H
	δ_{H_d}	$8,1 \cdot 10^{-6}$	(m)	H

Dérivé caractéristique:

L'ortho-phénylène diamine à reflux dans l'acide acétique donne la méthyl-5 benzo (a) phénazine qui cristallise en prismes jaunes $F = 140^\circ$ (Litt $F = 139-141$ (24)).

5 - Synthèse de 1'hydroxy-2 méthyl-3 tétralone 13.

a) Préparation de 1'acétoxy-2 méthyl-3 tétralone 13.

1,6 g (0,01 M) de méthyl-3 tétralone-1 obtenue suivant la méthode décrite par F. Weygand et K. Schroeder (19) est portée à 100° dans l'acide acétique pendant 2 heures 30 avec 4,4 g de tétracétate de plomb. Après avoir refroidi, on jette dans 100 cm³ d'eau et on extrait par 3 fois 50 cm³ d'éther. Après avoir lavé jusqu'à pH neutre, on sèche sur sulfate de magnésium et on chasse le solvant. L'acétoxy-2 méthyl-3 tétralone-1 distille :

$E_{0,01}$ 98-102°

Rdt 65 %

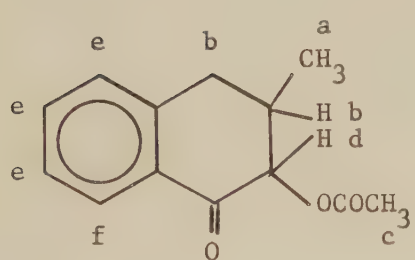
Caractéristiques physiques :

Spectre infra-rouge : en film liquide entre lames NaCl

$\nu_{C=O}$ ester 1740 cm^{-1}

$\nu_{C=O}$ cétone 1680 cm^{-1}

Spectre de RMN : en solution dans $CDCl_3$.

	δ_{H_a}	0,90.10 ⁻⁶	(d)	3H	$J_{ab} = 8 \text{ Hz}$
	δ_{H_b}	2,95.10 ⁻⁶	(m)	3H	
	δ_{H_c}	3,6.10 ⁻⁶	(s)	3H	
	δ_{H_d}	4,85.10 ⁻⁶	(d)	H	$J_{bc} = 6 \text{ Hz}$
	δ_{H_e}	7,35.10 ⁻⁶	(m)	3H	
	δ_{H_f}	7,95.10 ⁻⁶	(m)	H	

Analyse $C_{12}H_{14}O_3$

M = 206,23

Calc. %	C 69,96	H 6,85
Tr.	69,74	7,02

b) Passage à 1'hydroxy-2 méthyl-3 tétralone-1 13.

L'acétoxy-2 méthyl-3 tétralone-1 est portée au reflux d'une solution de 90 cm³ de HCl 30 % et 60 cm³ de dioxanne. Au bout d'une heure de ce traitement, après refroidissement, 1'hydroxy-2 méthyl-3 tétralone-1 est extraite et distillée :

$E_{0,01}$ 95°

n_D^{23} : 1,5570

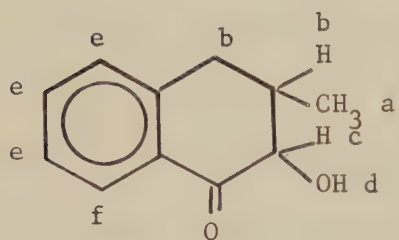
Rdt 98 %

Caractéristiques physiques :

Liquide qui rougit rapidement et qui donne des cristaux de méthyl-3 naphthoquinone-1,2 $F = 121^\circ$.

Elle possède en CPV le même R_f que le deuxième pic du mélange.

Spectre de RMN : en solution dans $CDCl_3$



δ_{H_a}	$0,85 \cdot 10^{-6}$	(d)	3H	
δ_{H_b}	$2,90 \cdot 10^{-6}$	(m)	3H	
δ_{H_c}	$4,2 \cdot 10^{-6}$	(d)	H	$J_{bc} = 6 \text{ Hz}$
δ_{H_d}	déplaçable 3,95	(s)	H	
δ_{H_e}	$7,35 \cdot 10^{-6}$	(m)	3H	
δ_{H_f}	$7,85 \cdot 10^{-6}$	(m)	H	

Analyse $C_{11}H_{12}O_2$

$M = 176,20$

Calc. %	C 75,06	H 6,85
Tr.	74,83	6,97

Spectre infra-rouge : film liquide entre lames NaCl.

$\nu_{OH} 3450 \text{ cm}^{-1}$

$\nu_{C=O} 1680 \text{ cm}^{-1}$

- Traitement de phase acide

Les esters méthyliques des différents acides ont été obtenus par action du diazométhane sur la phase acide brute.

Une CPV sur colonne SE 30 20 % sur chromosorb W 1/8" 2 mètres

four 185° injecteur 240° gaz vecteur hélium

permet de mettre en évidence 4 composés dans les proportions 35, 20, 10, 35 %. Le spectre de RMN de ce mélange laisse apparaître 4 singulets à 3,45 - 3,60 - 3,65 - 3,70.10⁻⁶ dans les mêmes proportions.

- Isolement de l'hydroxy-2 diméthyl-3,3 phényl-4 butyrate de méthyle 17.

4 g du mélange d'esters sont chromatographiés sur une colonne de 60 g de silice acide Mallindckrodt 100 mesh 250 cm³ d'hexane permettent d'isoler un mélange contenant plus de 90 % de l'ester correspondant au 1er pic en CPV.

Une deuxième chromatographie de cette 1ère fraction dans les mêmes conditions permet d'isoler quantitativement l'hydroxy-2 diméthyl-3,3 phényl-4 butyrate de méthyle, 17 soit 1,4 g de liquide jaune pâle visqueux.

E_{0,05} 96-99°

Caractéristiques physiques :

Analyse pour C₁₃H₁₈O₃

M = 222,27

Calc. % C 70,30 H 8,15

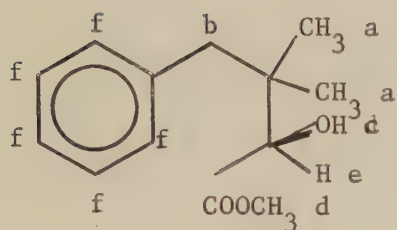
Tr. 70,15 8,20

Spectre infra-rouge : film liquide entre lames NaCl

ν_{OH} 3450 cm⁻¹

$\nu_{C=O}$ 1740 cm⁻¹

Spectre de RMN : en solution dans CDCl_3 .



δ_{H_a}	$1,05 \cdot 10^{-6}$	(s)	6H
δ_{H_b}	$2,90 \cdot 10^{-6}$	(s)	2H
δ_{H_c}	déplaçable 4,1	(s)	H
δ_{H_d}	$3,46 \cdot 10^{-6}$	(s)	3H
δ_{H_e}	$3,95 \cdot 10^{-6}$	(s)	H
δ_{H_f}	$7,1 \cdot 10^{-6}$	(s)	5H

- Isolement de l'hydroxy-2 diméthyl-3,4 butyrate de méthyle 18.

Après avoir isolé le 1er ester 17, le mélange résultant est repris et chromatographié sur une colonne de silice identique à la précédente. 250 cm³ d'acétate d'éthyle (95 %), éther (5 %) permettent d'isoler une proportion importante d'hydroxy-2 diméthyl-3,4 phényl-4 butyrate de méthyle 18 qui distille sous forme de liquide visqueux.

$E_{0,05}$ 98-100°

Caractéristiques physiques :

Analyse $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_3$

$M = 222,27$

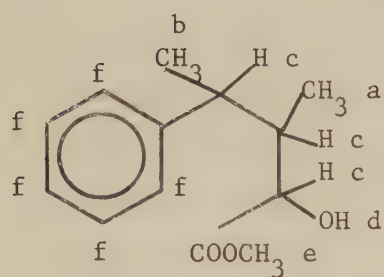
Calc. %	C 70,30	H 8,15
Tr.	70,14	8,28

Spectre infra-rouge : en film liquide entre lames NaCl.

ν_{OH} 3450 cm⁻¹

$\nu_{C=O}$ 1740 cm⁻¹

Spectre de RMN : en solution dans CDCl_3 .



δ_{H_a}	$0,95 \cdot 10^{-6}$	(d)	3H	$J_{ac} = 6 \text{ Hz}$
δ_{H_b}	$1,22 \cdot 10^{-6}$	(d)	3H	$J_{bc} = 6 \text{ Hz}$
δ_{H_c}	$3,95 \cdot 10^{-6}$	(m)	3H	
δ_{H_d}	déplaçable $4,05 \cdot 10^{-6}$	(s)	H	
δ_{H_e}	$3,6 \cdot 10^{-6}$	(s)	3H	
δ_{H_f}	$7,1 \cdot 10^{-6}$	(s)	5H	

- Déméthylation de 1'hydroxy-2 diméthyl-3,4 phényl-4 butyrate de méthyle

Isolement de 1'hydroxy-2 méthyl-3 phényl-4 butyrate de méthyle 19.

2,1 g de 1'hydroxy-2 méthyl-3 phényl-4 butyrate de méthyle sont portés au reflux du benzène en présence de 2,6 g de chlorure d'aluminium finement pulvérisé. Le mélange de couleur noire est ~~maintenu~~ 1 heure 30 à cette température. On refroidit et on jette dans 50 cm³ de HCl glacé, puis on extrait à l'éther. Après un lavage jusqu'à pH neutre et un séchage sur SO₄Mg. Le solvant est chassé ; la CPV montre 2 pics possédant :

a : le Rf du produit de départ 60 %.

b : le Rf du méthyl-3 hydroxy-2 phényl-4 butyrate de méthyle 40 %.

Une chromatographie sur colonne de silice ayant les proportions habituelles permet de séparer ces deux esters. Le mélange acétate d'éthyle 95 % et éther 5 % élue en premier 1'hydroxy-2 diméthyl-3,4 phényl-4 butyrate de méthyle et en deuxième 1'hydroxy-2 méthyl-3 phényl-4 butyrate de méthyle.

C'est un liquide visqueux qui distille :

$$E_{0,5} \quad 100-108^{\circ}$$

Caractéristiques physiques :

Analyse C₁₂H₁₆O₃ M = 208,24

Calc. % C 69,25 H 7,70

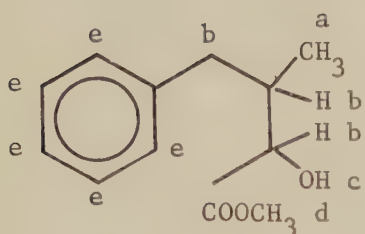
Tr. 68,95 7,84

Spectre infra-rouge : film liquide entre lames NaCl.

$$\nu_{OH} \quad 3450 \text{ cm}^{-1}$$

$$\nu_{C=O} \quad 1740 \text{ cm}^{-1}$$

Spectre de RMN : en solution dans CDCl_3



δ_{H_a}	$0,95 \cdot 10^{-6}$	(d)	3H
δ_{H_b}	$3,90 \cdot 10^{-6}$	(m)	4H
δ_{H_c}	déplaçable $4,1 \cdot 10^{-6}$	(s)	H
δ_{H_d}	$3,65 \cdot 10^{-6}$	(s)	3H
δ_{H_e}	$7,1 \cdot 10^{-6}$	(s)	5H

Hydrolyse des esters, passage aux acides α alcool

L'ester méthylique est mis au reflux d'une solution de soude à 10 % jusqu'à complète dissolution. Après acidification du milieu réactionnel l'acide est extrait au benzène puis distillé. Nous pouvons ainsi isoler :

A - Acide hydroxy-2 diméthyl-3,3 phényl-4 butyrique 32.

$E_{0,05}$ 138-141° ... huile visqueuse

Analyse $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_3$

$M = 208,24$

Calc. %	C 69,29	H 7,75
Tr.	69,47	7,83

Spectre infra-rouge : film liquide entre lames NaCl.

$\nu_{\text{C=O}}$ 1710-1720 cm^{-1}

B - Acide hydroxy-2 diméthyl-3,4 phényl-4 butyrique 33.

$E_{0,1}$ 140-143° huile très visqueuse.

Analyse $C_{12}H_{16}O_3$ $M = 208,24$

Calc. % C 69,29 H 7,75

Tr. 69,35 7,89

Spectre infra-rouge

$\nu_{C=O}$ 1710-1720 cm^{-1}

C - Acide hydroxy-2 méthyl-3 phényl-4 butyrique 34.

$E_{0,03}$ 138-140° huile visqueuse

Analyse $C_{11}H_{14}O_3$ $M = 194,22$

Calc. % C 68,05 H 7,25

Tr. 67,60 7,39

Spectre infra-rouge

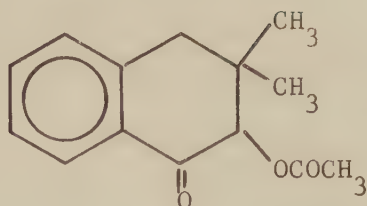
$\nu_{C=O}$ 1710-1720 cm^{-1}

Cyclisation de l'acide hydroxy-2 diméthyl-3,3 phényl-4 butyrique

L'amide hydroxy-2 diméthyl-3,3 phényl-4 butyrique pur ($5 \cdot 10^{-2}$ M) 32 est dissous dans 100 cm^3 d'anhydride acétique. Après avoir ajouté 0,5 cm^3 d'acide sulfurique concentré ($d=1,83$), le mélange est porté 4 heures au reflux. Après refroidissement, l'extraction à l'éther permet d'isoler après un lavage à la soude à 10 % puis à l'eau jusqu'à pH neutre, l'acétoxy-2 diméthyl-3,3 tétralone-1 avec un rendement de 50 %, huile visqueuse qui distille :

$E_{0,1} = 115-117^\circ$

Caractéristiques physiques



Spectre infra-rouge : film liquide entre lames NaCl.

$\nu_{C=O}$ ester 1740 cm^{-1}

$\nu_{C=O}$ carbonyle 1680 cm^{-1}

Analyse $C_{14}H_{16}O_3$ $M = 232,26$

Calc. % C 72,47 H 7,38

Tr. 72,53 7,52

L'hydrolyse, comme nous l'avons décrite pour l'acétoxy-2 méthyl-3 tétralone 13 conduit à l'hydroxy-2 diméthyl-3,3 tétralone 9 avec un rendement de 95 %.

Homologues de l'hydroxy-2 diméthyl-3,3 tétralone 9

Les deux méthodes de préparation de tétralones que nous venons de décrire, nous ont permis d'isoler quelques homologues de l'hydroxy-2 diméthyl-3,3 tétralone-1 9 avec des rendements variant entre 20 et 30 % par rapport à la lactone de départ. Ce sont successivement :

a : l'hydroxy-2 triméthyl-3,3,7 tétralone-1 9_B
qui se présente sous forme de solide blanc $F=85^\circ$ (hexane)

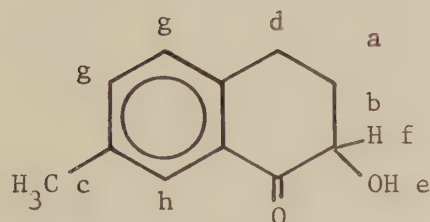
Caractéristiques physiques

Spectre infra-rouge : (en suspension dans le nujol)

ν_{OH} 3450 cm^{-1} moyenne

$\nu_{C=O}$ 1680 cm^{-1} forte

Spectre de RMN : en solution dans CDCl_3 .



δ_{H_a}	$0,95 \cdot 10^{-6}$	(s)	3H
δ_{H_b}	$1,35 \cdot 10^{-6}$	(s)	3H
δ_{H_c}	$2,4 \cdot 10^{-6}$	(s)	3H
δ_{H_d}	$2,95 \cdot 10^{-6}$	(q)	2H
δ_{H_e}	$4 \cdot 10^{-6}$ déplaçable	(s)	H
δ_{H_f}	$4,25 \cdot 10^{-6}$	(s)	H
δ_{H_g}	$7,2 \cdot 10^{-6}$	(m)	2H
δ_{H_h}	$7,95 \cdot 10^{-6}$	(s)	H

Analyse $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_2$ M = 204,25

Calc. %	C 70,33	H 8,17
Tr.	70,59	7,98

Dérivé caractéristique :

Dinitro-2,4 phényl hydrazone F = 183° (EtOH)

b : 1'hydroxy-2 tétraméthyl-3,3,6,7 tétralone-1 $\underline{9_C}$
qui se présente sous forme de cristaux blancs F=95° (MeOH à 60 %).

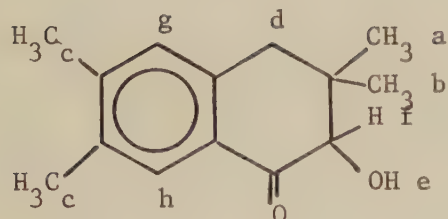
Caractéristiques physiques :

Spectre infra-rouge : en suspension dans le nujol.

$$\nu_{\text{OH}} 3450 \text{ cm}^{-1}$$

$$\nu_{\text{C=O}} 1680 \text{ cm}^{-1}$$

Spectre de RMN : en solution dans CDCl_3 .



δ_{H_a}	$0,95 \cdot 10^{-6}$	(s)	3H
δ_{H_b}	$1,35 \cdot 10^{-6}$	(s)	3H
δ_{H_c}	$2,25 \cdot 10^{-6}$	(s)	6H
δ_{H_d}	$2,95 \cdot 10^{-6}$	(q)	2H
δ_{H_e}	$3,95 \cdot 10^{-6}$	(s)	H déplaçable
δ_{H_f}	$4,15 \cdot 10^{-6}$	(s)	H
δ_{H_g}	$7,2 \cdot 10^{-6}$	(s)	H
δ_{H_h}	$7,8 \cdot 10^{-6}$	(s)	H

Analyse- $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_2$

M = 218,28

Calc. %	C 77,13	H 8,32
Tr.	76,92	8,56

Dérivé caractéristique

dinitro-2,4 phényl hydrazone F = 189° (EtOH).

c : 1'hydroxy-2 diméthyl-3,3 octahydro-1,2,3,4,5,6,7,8 anthracénone-1
9_D qui se présente aussi sous forme de cristaux blancs F=112° (alcool
isopropylique).

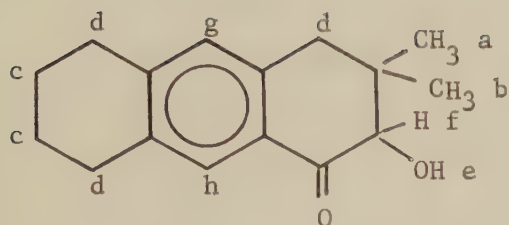
Caractéristiques physiques

Spectre infra-rouge : en suspension dans le nujol.

ν_{OH} 3450 cm^{-1}

$\nu_{\text{C=O}}$ 1680 cm^{-1}

Spectre de RMN : en solution dans CDCl_3 .



δ_{H_a}	$0,95 \cdot 10^{-6}$	(s)	3H
δ_{H_b}	$1,30 \cdot 10^{-6}$	(s)	3H
δ_{H_c}	$1,8 \cdot 10^{-6}$	(m)	4H
δ_{H_d}	$2,8 \cdot 10^{-6}$	(m)	6H
δ_{H_e}	$3,9 \cdot 10^{-6}$	(s)	H
δ_{H_f}	$4,15 \cdot 10^{-6}$	(s)	H
δ_{H_g}	$7,2 \cdot 10^{-6}$	(s)	H
δ_{H_h}	$7,8 \cdot 10^{-6}$	(s)	H

Analyse $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_2$

$M = 244,32$

Calc. %	C 78,25	H 8,26
Tr.	78,39	8,41

Dérivé caractéristique

dinitro-2,4 phényl hydrazone $F = 219^\circ$ (éthanol).

CHAPITRE I C

Oxydation de 1'hydroxy-2 diméthyl-3,3 butanolide-1,4.

On ajoute en une seule fois 3,5 g (0,02 M) de N bromo succinimide à une solution de 2,6 g (0,02 M) de lactone dans 100 cm³ de CCl₄ sec et 20 cm³ de benzène anhydre, puis une trace de peroxyde de benzoyle. Le tout est porté lentement à ébullition tout en agitant énergiquement. L'évolution de la réaction est perceptible par la forte coloration qui se développe avec le temps. Trois heures de reflux suffisent pour obtenir sa décoloration totale. Au refroidissement, le succinimide précipite. Il est filtré et lavé avec 100 cm³ de benzène sec. Après une longue brassage avec CO₃Na₂ sec la solution ainsi neutralisée est évaporée.

L'oxo-2 diméthyl-3,3 butanolide-1,4 21 distille.

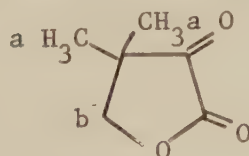
$$E_{15} = 125-126^{\circ}$$

$$F = 68-70^{\circ} \text{ (Litt } 68^{\circ})$$

$$\text{Rdt } 70 \text{ \%}.$$

Dérivé caractéristique : oxime F=174° (Litt 170°) (35).

Spectre de RMN :



δ_{H_a}	$1,45 \cdot 10^{-6}$	(s)	6H
δ_{H_b}	$4,05 \cdot 10^{-6}$	(s)	2H

Comportement de 1'oxo-2 diméthyl-3,3 butanolide-1,4 21 dans la réaction de Friedel et Crafts.

On ajoute en 20 minutes, à température ambiante, 6,4 g (0,05 M) d'oxo-pantolactone dissous dans 100 cm³ de benzène anhydre et déthiophène à un mélange de 19,5 g de chlorure d'aluminium (0,15 M) dans 100 cm³ du même solvant. On porte à reflux 4 heures 30. Après refroidissement, on verse dans 150 cm³ de HCl glacé, on extrait à l'éther. La phase organique est lavée à l'eau puis à la soude à 10 %.

Traitement de la phase organique neutre :

Elle fournit après lavage à l'eau jusqu'à pH neutre le diphényl-2,2 diméthyl-3,3 butanolide-1,4 22.

$E_{0,01}$ 130-131° huile très visqueuse qui cristallise en prismes incolores $F = 120^\circ$ (éthanol) Rdt 60 %.

Caractéristiques physiques

Analyse $C_{18}H_{18}O_2$ $M = 266,32$

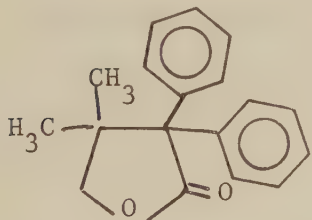
Calc. % C 81,27 H 6,82

Tr. 81,17 6,96

Spectre infra-rouge : en suspension dans le nujol.

$$\nu_{C=O} 1780 \text{ cm}^{-1}$$

Spectre de RMN : en solution dans $CDCl_3$.



δ_{H_a} $1,18 \cdot 10^{-6}$ (s) 6H

δ_{H_b} $3,95 \cdot 10^{-6}$ (s) 2H

δ_{H_c} $7,25 \cdot 10^{-6}$ (s) 10H

Traitement de la phase acide :

Après acidification la phase soluble dans la soude est extraite à l'éther. Après séchage et évaporation du solvant, l'acide hydroxy-2 diphényl-2,4 diméthyl-3,3 butyrique 23 distille :

$E_{0,1}$ 128-131° huile visqueuse qui cristallise en prismes blancs $F = 129^\circ$ (éther de pétrole) Rdt 15 %.

Caractéristiques physiques :

Analyse $C_{18}H_{20}O_3$ $M = 284,34$

Calc. %	C	76,12	H	7,10
Tr.		75,91		7,30

Spectre de masse à 70 eV :

m/e 284 M^+

Dérivé caractéristique :

diphényl-2,4 diméthyl-3,3 hydroxy-2 butyrate de méthyle.

Il est obtenu par action du diazométhane sur l'acide. C'est un liquide jaune :

$$E_{17} = 135-137^\circ \quad n_D^{16} = 1,5173$$

Rdt 75 %

Caractéristiques physiques :

Analyse $C_{19}H_{22}O_3$ $M = 298,36$

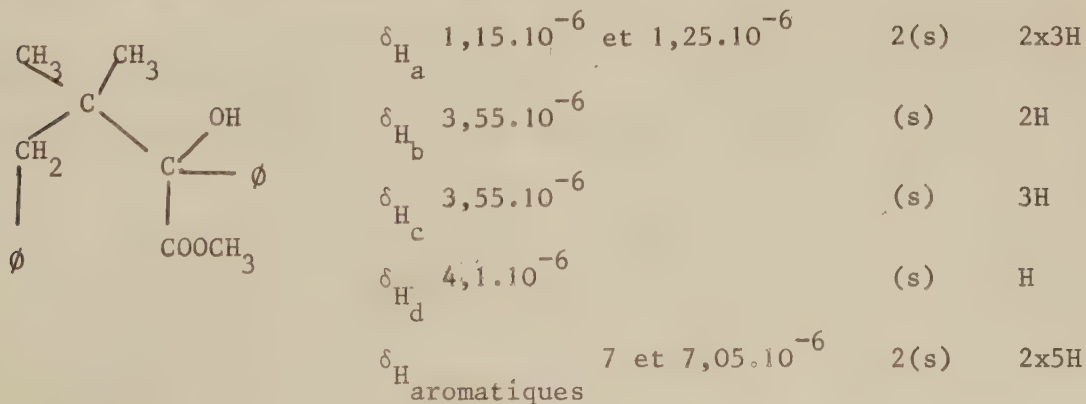
Calc. %	C	76,40	H	7,43
Tr.		76,32		7,62

Spectre infra-rouge : film liquide entre lames NaCl.

$$\nu_{OH} 3450 \text{ cm}^{-1}$$

$$\nu_{C=O} 1740 \text{ cm}^{-1}$$

Spectre de RMN : en solution dans $CDCl_3$.



Passage à la diphényl-1,3-diméthyl-2,2 propanone-1 24.

0,05 M d'acide alcool dans 100 cm³ de benzène sec sont portés à reflux avec 0,05 M de tétracétate de plomb pendant 5 heures. Après refroidissement l'acétate de plomb est filtré. Le filtrat est lavé au carbonate de sodium à 10 % jusqu'à pH neutre. Le solvant est alors chassé et la diphényl-1,3 diméthyl-2,2 propanone distille :

$$E_{0,01}^{118^\circ}$$

et cristallise : F : 48°

Caractéristiques physiques :

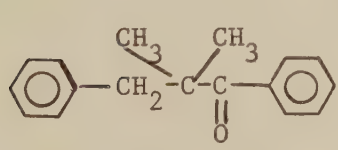
Analyse C₁₇H₁₈O M = 238,31

Calc. %	C	85,67	H	7,61	
Tr.		85,57		7,78	

Spectre infra-rouge : en suspension dans le nujol.

$$\nu_{C=O} 1680 \text{ cm}^{-1}$$

Spectre de RMN en solution dans CDCl₃.

	δ_{H_a}	$1,2 \cdot 10^{-6}$	(s)	6H
	δ_{H_b}	$2,5 \cdot 10^{-6}$	(s)	2H
	$\delta_{H_{aromatique}}$	7 et 7,2 $\cdot 10^{-6}$	2(s)	2x5H

Dérivé caractéristique :

Oxime : cristaux blancs F : 81° (éthanol).

Synthèse de la diphényl-1,3-diméthyl-2,2 propanone-1

La condensation de l'hydroxy-2 diméthyl-3,3 butanolide sur le benzène nous a permis d'obtenir l'acide hydroxy-2 diméthyl-3,3 phényl-4 butyrique. Cet acide est mis à reflux du benzène en présence d'une quantité équimoléculaire de tétracétate de plomb. Au bout de 4 heures, la solution est refroidie, le tétracétate de plomb précipite, on le filtre et on neutralise le filtrat. Après avoir chassé le solvant, le diméthyl-2,2 phényl-3 propanal-1 31 distille.

$$E_{15} \quad 98-101^{\circ} \quad n_D^{23} \quad 1,4995$$

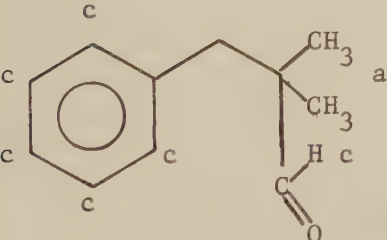
Caractéristiques physiques :

Analyse $C_{11}H_{14}O$	$M = 162,22$		
Calc. %	C 81,55	H 8,71	
Tr.	81,92	8,73	

Spectre infra-rouge : en film liquide entre lames NaCl.

$$\nu_{C=O} \quad 1715 \text{ cm}^{-1}$$

Spectre de RMN : dans $CDCl_3$.

	$\delta_{H_a} \quad 1,1 \cdot 10^{-6}$	(s)	6H
	$\delta_{H_b} \quad 2,6 \cdot 10^{-6}$	(s)	2H
	$\delta_{H_{aromatique}} \quad 6,95 \cdot 10^{-6}$	(s)	5H
	$\delta_{H_c} \quad 9,85 \cdot 10^{-6}$	(s)	H

a) Préparation du diméthyl-2,2 diphényl-1,3 propanol 25.

La condensation de l'aldéhyde diméthyl-2,2 phényl-3 propionique sur le bromure de phényle magnésium dans l'éther fournit après les traitements habituels, le diphényl-1,3 diméthyl-2,2 propanol.

Liquide incolore qui distille :

$E_{0,3}$ 135-137° Rdt 80 %

Caractéristiques physiques :

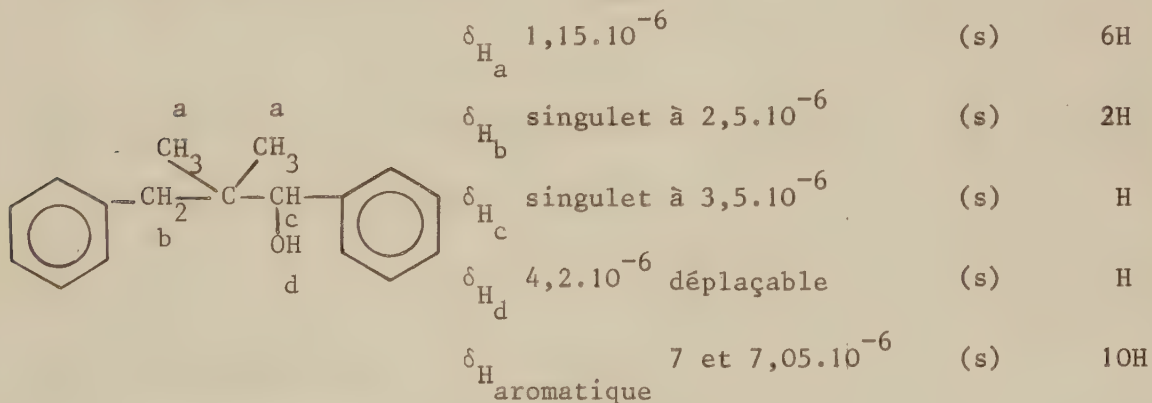
Analyse $C_{17}H_{20}O_2$ $M = 256,33$

Calc %	C	79,75	H	7,88
Tr		79,94		7,73

Spectre infra-rouge : film liquide entre lames NaCl.

ν_{OH} 3445 cm^{-1}

Spectre de RMN : solution dans $CDCl_3$.



b) Passage à la diméthyl-2,2 diphényl-1,3 propanone-1.

L'oxydation ménagée par CrO_3 dans la pyridine à température ambiante, suivant la méthode décrite par G.E. Poos et coll. (39) permet d'obtenir la diphényl-1,3 diméthyl-2,2 propanone-1 avec un rendement de 65 %. Cette cétone est en tous points comparable à la précédente.

Etude du diphényl-2,2 diméthyl-3,4 butanolide-1,4

A - Réduction ménagée en hydroxy-aldéhyde.

13,3 g de diphényl-2,2 diméthyl-3,3 butanolide-1,4 sont dissous dans 100 cm³ de THF anhydre. On agite et on refroidit entre -30 et -40° par un mélange CO₂ solide-acétone. On ajoute goutte à goutte une solution titrée contenant 0,005 M de AlLiH₄ dans 100 cm³ de THF. On maintient cette température une heure après la fin de l'addition puis on laisse remonter jusqu'à 0°. On chasse la moitié du solvant sous vide puis on verse le résidu sur 2 cm³ de H₂SO₄ concentré dans 20 g de glace. La décantation, l'extraction à l'éther et le lavage jusqu'à pH neutre permettent d'obtenir le diphényl-3,3 butanol-4 al-1 25 qui est un solide F : 152° (éther-éther de pétrole) Rdt 95 %.

Caractéristiques physiques :

Analyse C ₁₈ H ₂₀ O ₂	M = 268,34		
Calc. %	C 80,56	H 7,51	
Tr.	80,17	7,54	

Spectre infra-rouge : en suspension dans le nujol.

$$\nu_{OH} \quad 3380 \text{ cm}^{-1}$$

$$\nu_{C=O} \quad 1025-1040 \text{ cm}^{-1}$$

Dérivé caractéristique:

La phénylhydrazone est obtenue par ébullition dans l'acide acétique.

Cristaux blancs F : 240° décomposition

Analyse C ₂₄ H ₂₆ N ₂ O ₃	M = 390,45		
---	------------	--	--

Calc. %	N 8,18	
Tr.	8,31	

L'ester acétique est préparé par action du chlorure d'acétyle dans la pyridine 26. Cristaux blancs F : 71° (hexane) Rdt 65 %

Analyse $C_{20}H_{22}O_3$ M = 310,39

Calc. %	C	77,35	H	7,19
Tr.		77,49		7,28

a) Passage au diphényl-2,3 diméthyl-4,4 dihydro-4,5 furanne 27.

L'hémiacétal se déshydrate en diphényl-2,3 diméthyl-4,4 dihydro-4,5 furanne par ébullition dans 100 cm³ d'anhydride acétique en présence de 2 gouttes d'acide sulfurique. Après extraction à l'éther, il distille E_{0,5} 125° et cristallise F : 38° Rdt 70 %.

Caractéristiques physiques :

Analyse $C_{18}H_{18}O$ M = 250,32

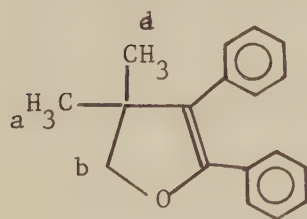
Calc. %	C	86,35	H	7,25
Tr.		86,14		7,18

Spectre infra-rouge

ν_{C-O} 1070 cm⁻¹

$\nu_{C=C}$ 1655 cm⁻¹

Spectre de RMN



δ_{H_a}	$1,17 \cdot 10^{-6}$	(s)	6H
δ_{H_b}	$4,18 \cdot 10^{-6}$	(s)	2H
$\delta_{H_{aromatique}}$	$7,2 \cdot 10^{-6}$	(s)	10H

b) Réduction en diphényl-2,2 diméthyl-3,3 butane diol-1,4, traité par $AlLiH_4$ à ébullition dans le THF, l'hémiacétal a donné le diphényl-2,2 diméthyl-3,3 butane diol-1,4 28.

Il se présente sous forme de prismes blancs F : 96-97°.
(éther-éther de pétrole) Rdt 90 %.

Caractéristiques physiques :

Analyse $C_{18}H_{20}O_2$ M = 268,34

Calc. %	C	80,07	H	8,21
Tr.		80,26		8,56

Spectre infra-rouge : suspension dans le nujol.

$\nu_{OH} \quad 3330 \text{ cm}^{-1}$

Dérivé caractéristique :

Le diester est obtenu par ébullition dans l'anhydride acétique.

$E_{0,3} \quad 125-128^\circ$

Etude du diphényl-2,2 diméthyl-3,3 butanolide-1,4 21.

B - Réduction complète en diphényl-2,2 diméthyl-3,3 butane diol-1,4 28.

Le reflux pendant 10 heures d'un mélange de 0,95 g de $AlLiH_4$ et 13,3 g d'oxolactone 21 dans le THF permet d'obtenir le diol 28 décrit précédemment.

Déshydratation en milieu acide :

Elle se fait par chauffage à reflux dans H_2SO_4 à 30 % pendant 2 heures. Après refroidissement, on verse dans 100 cm^3 d'eau glacée. L'extraction à l'éther après élimination du solvant donne deux composés séparés par distillation.

1 - Le diphényl-1,2 méthyl-3 pentadiène-1,3 30.

$E_{0,3} \quad 95^\circ$ Rdt 20 %.

Caractéristiques physiques :

Analyse $C_{18}H_{18}$ $M = 234,32$

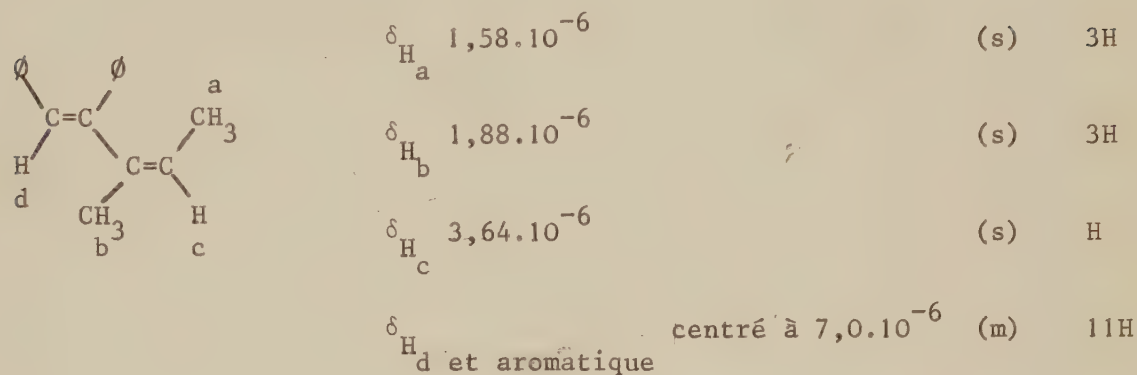
Calc. % C 92,38 H 7,75

Tr. 92,16 7,85

Spectre infra-rouge : film liquide entre lames NaCl.

$$\nu_{C=C-C=C} 1603 \text{ cm}^{-1}$$

Spectre de RMN : en solution dans $CDCl_3$.



Spectre ultra-violet dans MeOH.

$$\lambda_{\text{max}} 340 \text{ nm} \quad \epsilon = 35.000$$

2 - Le diphényl-3,3 diméthyl-4,4 tétrahydrofuranne 29.

$E_{0,3} 128-130^\circ$ qui cristallise en prismes incolores F $86-87^\circ$
 (éthanol à 60 %) Rdt 75 %.

Caractéristiques physiques :

Analyse $C_{18}H_{20}O$ $M = 252,34$

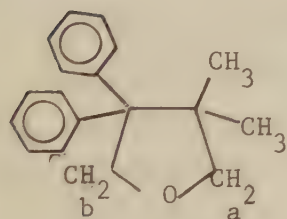
Calc. % C 85,60 H 8,00

Tr. 85,30 8,35

Spectre infra-rouge : en suspension dans le nujol.

$$\nu_{\text{C-O}} \quad 1025 \text{ cm}^{-1}$$

Spectre de RMN : en solution dans CDCl_3 .



δ_{H_a}	$1,1 \cdot 10^{-6}$	(s)	6H
δ_{H_b}	$3,6 \cdot 10^{-6}$	(s)	2H
δ_{H_c}	$4,6 \cdot 10^{-6}$	(s)	2H
$\delta_{\text{H}_{\text{aromatique}}}$	$7,18 \cdot 10^{-6}$	(s)	10H

- BIBLIOGRAPHIE -

- | | | | | | |
|-------|---------------------------------|---------------------|------------|------|--------|
| 1) | H.K. Mitchell et H.H. Weinstock | J.Amer.Chem.Soc. | <u>62</u> | 1776 | (1940) |
| 2) | E.T.Stiller et S.A. Harris | J.Amer.Chem.Soc. | <u>62</u> | 1785 | (1940) |
| 3)a- | A.G. Dornow H.H. Messwarbs | Ber. | <u>83</u> | 45 | (1950) |
| | b- R. Nystrom et W.G.Brown | J.Amer.Chem.Soc. | <u>70</u> | 3738 | (1948) |
| 4) | H.C. Brown et Subba Rao | J.Amer.Chem.Soc. | <u>78</u> | 2582 | (1956) |
| 5) | L.I. Zakkarkin | Tétrahèdron Letters | | 2087 | (1963) |
| 6) | J. Schmidlin et A. Wettstein | Helv.Chem.Acta | | 2789 | (1963) |
| 7) | H.C. Brown et D.B. Bigley | J.Amer.Chem.Soc. | <u>83</u> | 486 | (1961) |
| 8) | G.E. Arth | J.Amer.Chem.Soc. | <u>75</u> | 2413 | (1953) |
| 9) | H.C. Brown et G. Zwerfel | J.Amer.Chem.Soc. | <u>82</u> | 3222 | (1960) |
| 10) | W.B. Renfrow | J.Org.Chem. | <u>26</u> | 935 | (1961) |
| 11) | R. Paul | Bull.Soc.Chim.Fr. | | 911 | (1941) |
| 12) | M. Fétizon et M. Golfier | C.R.Acad.Sc. | <u>267</u> | 900 | (1968) |
| 13) | J.F. Eijkmann | Chem.Zentr. | | 1416 | (1904) |
| 14)a- | R.V. Christian | J.Amer.Chem.Soc. | <u>74</u> | 1591 | (1952) |
| | b- R.T. Arnold et J.S. Buckley | J.Amer.Chem.Soc. | <u>69</u> | 2322 | (1947) |
| | c- D.D. Philips | J.Amer.Chem.Soc. | <u>77</u> | 3658 | (1955) |
| | d- W.E. Truce et C.E. Olson | J.Amer.Chem.Soc. | <u>74</u> | 4721 | (1952) |
| 15) | J.I. Brauman A.J. Pandell | J.Amer.Chem.Soc. | <u>89</u> | 5421 | (1967) |
| 16) | C. Broquet et R. Quelet | Bull.Soc.Chim.Fr. | | 1882 | (1967) |
| 17)a- | H. Kulka | J.Amer.Chem.Soc. | <u>76</u> | 5469 | (1954) |
| | b- C. Ferrero et R. Hely | Helv.Chem.Acta | <u>42</u> | 211 | (1959) |
| 18) | R.T. Arnold et J.S. Buckley | J.Amer.Chem.Soc. | <u>69</u> | 2322 | (1947) |
| 19) | J.W. Huffman et T.W. Bèthéa | J.Org.Chem. | <u>30</u> | 2956 | (1965) |
| 20) | G. Schroeter | Ber. | <u>57</u> | 199 | (1924) |
| 21) | G.A. Olah | J.Org.Chem. | <u>27</u> | 3441 | (1962) |
| 22) | J. Colonge et E. Grimaud | Bull.Soc.Chim.Fr. | | 857 | (1951) |
| 23) | A.M. Kazi et A.I. Merchant | Current Sci. | <u>35</u> | 255 | 1966) |
| 24)a- | G. Soliman et R.W.West | J.Chem.Soc. | | 53 | (1954) |
| 25 b- | L.F. Fieser,M; Fieser | J.Amer.Chem.Soc. | <u>57</u> | 1680 | (1935) |
| 25) | D.H. Hartough,A.I. Kosak | J.Amer.Chem.Soc. | <u>69</u> | 3093 | (1947) |
| 26) | H.R. Snyder et F.X. Werber | J.Amer.Chem.Soc. | <u>72</u> | 2965 | (1950) |

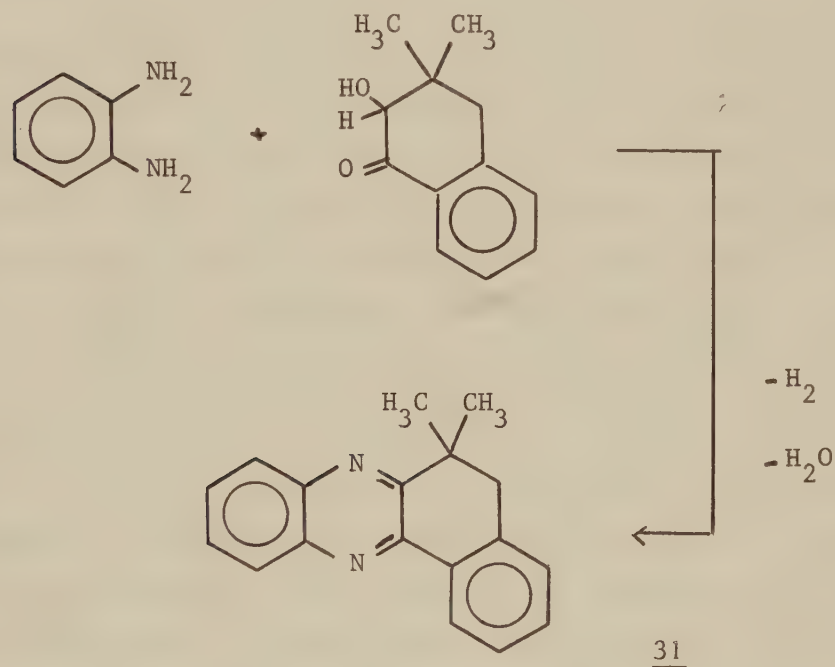
27) D.S. Breslow et C.R. Turner	J.Amer.Chem.Soc.	<u>62</u>	2385	(1940)
28) D.L. Turner	J.Amer.Chem.Soc.	<u>76</u>	5175	(1954)
29) R.T. Arnold et J.S. Buckley	J.Amer.Chem.Soc.	<u>71</u>	184	§1949)
30) I. Rosen et J.P. Stallings	J.Org.Chem.	<u>24</u>	1523	(1959)
31) S.H. Lipton et F.M. Strong	J.Amer.Chem.Soc.	<u>71</u>	2364	(1949)
32) P.F. Kruse et N. Geurking	J.Amer.Chem.Soc.	<u>76</u>	5796	(1954)
33) J. Wegman et H; Dahn	Helv.Chem.Acta	<u>29</u>	415	(1946)
34)a- R.C. Huston R.T. Jackson	J.Amer.Chem.Soc.	<u>63</u>	541	(1941)
b- L.H. Welsh N.L. Drake	J.Amer.Chem.Soc.	<u>60</u>	59	(1938)
35) G.L. Poos et C. Sorret	J.Amer.Chem.Soc	<u>75</u>	442	(1953)
36) C. Glacet	Bull.Soc.Chim.Fr.		306	(1947)

- CHAPITRE II -

- Etude de l'hydroxy-2 diméthyl-3,3 tétralone
et de ses dérivés.

- A - Condensation de l'hydroxy-2 diméthyl-3,3 tétralone 9
sur l'orthophénylène diamine -

L'hydroxy-2 diméthyl-3,3 tétralone 9 réagit comme une hydroxy-cétone sur l'orthophénylène diamine (1 a et b) et donne la dihydro-5,6 diméthyl-6,6 benzo (a) phénazine 31 avec un rendement proche de 70 % .



a - Comportement de la dihydro-5,6 diméthyl-6,6 benzo (a)
phénazine -

De nombreuses benzo (a) phénazines sont décrites dans la

littérature. Elles résultent ordinairement de la condensation des naphthoquinones-1,2 sur l'orthophénylène diamine.



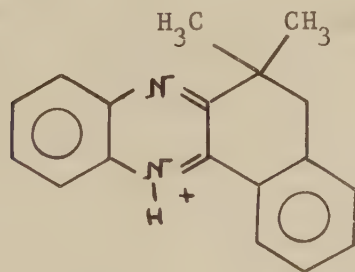
La chimie des colorants les utilise, soit porteuses de groupes aminés ou hydroxylés auxochromes (indanthrènes ...), soit sous formes de sels de phénazonium (rosindurlines ...). Certains dérivés d'addition sur l'azote ou de substitution sur un carbone voisin possèdent des propriétés pharmacodynamiques intéressantes, ils sont employés comme agents bactériostatiques; on peut citer les safranines, l'hémipyocianine ...

Le squelette de la benzo (a) phénazine est constitué par un ensemble de doubles liaisons conjuguées comportant deux doubles liaisons C=N chromophores. Dans leur état normal, elles sont jaunes, mais l'introduction de groupes auxochromes en augmente la coloration et des effets d'halochromie se manifestent sur les dérivés du type phénazonium. Les deux atomes d'azote hétérocycliques sont semblables aux atomes d'azote des pyridines ou des quinolines; ainsi les benzo (a) phénazines sont des bases très faibles qui donnent pourtant des sels quaternaires. Enfin le système phénazine-dihydrophénazine ressemble beaucoup au système quinone-hydroquinone dans les mécanismes d'oxydo-réduction.

Nous avons cherché à savoir ce que deviennent ces différentes propriétés lorsqu'on s'adresse à une dihydro-5,6 benzo (a) phénazine, composé jusqu'alors inconnu, où le degré de conjugaison est moindre que dans le cas des phénazines et qui peut donc présenter le caractère d'une imine aromatique.

b - Basicité de la dihydro-5,6 diméthyl-6,6 benzo (a) phénazine

Comme certaines imines aromatiques (anile), la dihydro-5,6 diméthyl-6,6 benzo (a) phénazine 31 est pratiquement insoluble dans l'eau et les acides faibles ou dilués. Les sels correspondants ne se font pas en solution aqueuse ni même avec des acides faibles quelque soit le solvant. Cependant avec un acide fort comme l'acide perchlorique pur anhydre dans l'acide acétique, nous avons pu isoler le mono perchlorate de phénazonium 32. C'est un solide rouge vif qui fond avec explosion. Caractérisé par son dosage en chlore, il est détruit instantanément dans les solvants aqueux tandis qu'il est stable dans le chloroforme et l'acétonitrile. La coloration passe du rouge vif au jaune lors de sa destruction, il régénère ainsi la base de départ.

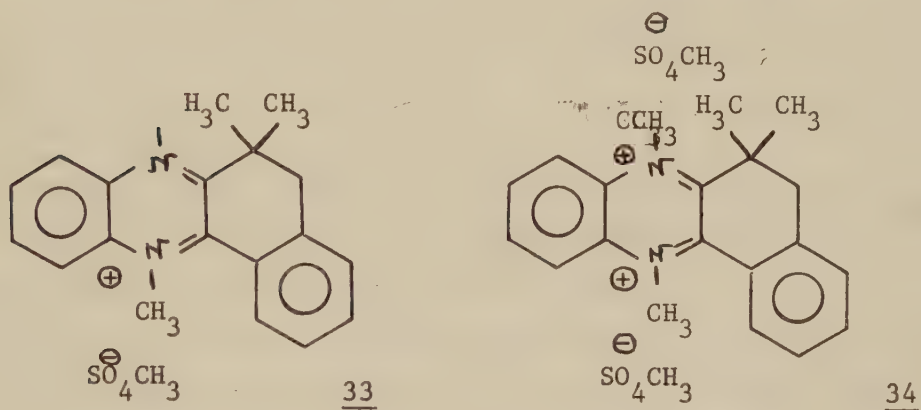


32

Les spectres d'absorbtion ultra-violet et visible confirment ce comportement. Dans l'acétonitrile, les longueurs d'ondes des maxima d'absorbtion sont de 282 et 388 nm pour la dihydro-5,6 diméthyl-6,6 benzo (a) phénazine 31 et passent à 297 et 420 nm pour le perchlorate. Ces déplacements sont généralement ceux observés sur les sels de benzo (a) phénazines. Une trace d'eau ajoutée à la solution du perchlorate dans l'acétonitrile provoque leur retour à 282 et 388 nm. Ce comportement laisse penser qu'à l'image des imines aromatiques (2 a et b) la

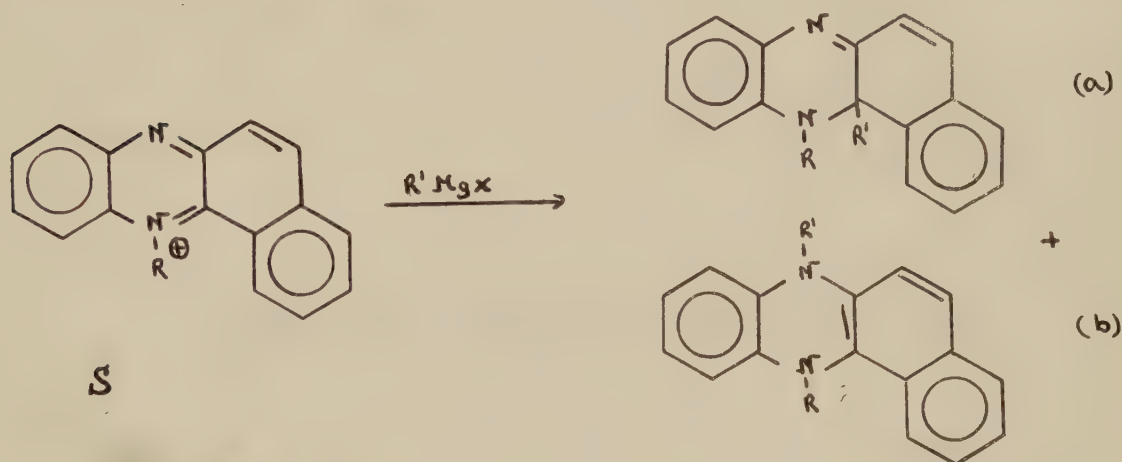
dihydro-5,6-diméthyl-6,6-benzo (a) phénazine 31 est une base très faible, plus faible que l'eau.

En utilisant la méthode de Kehrmann et Havas (34) nous avons pu préparer d'autres sels de phénazonium en faisant réagir le sulfate de méthyle dans le nitrobenzène: suivant les conditions de réaction, nous obtenons le sel simple ou le sel double. Le premier: sulfate de méthyle et N méthyl phénazonium 33 est rouge vif tandis que le second: double sulfate de méthyle et de N,N' méthyl phénazonium est noir 34 .



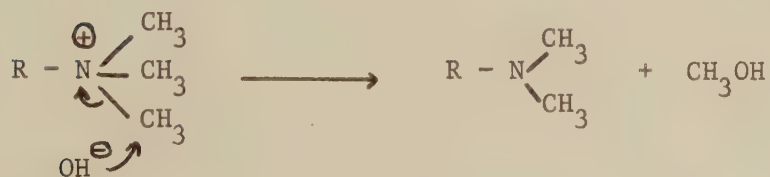
Ici aussi les sels sont très sensibles à l'eau et régénèrent la base de départ.

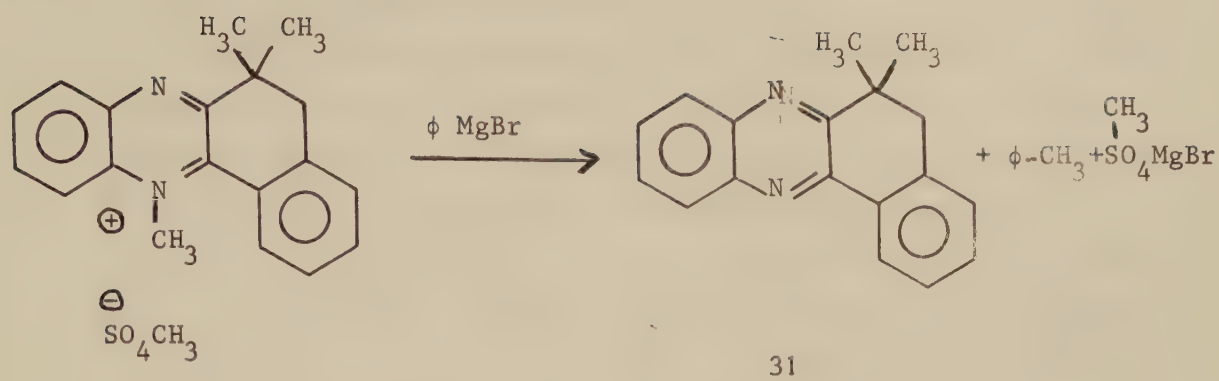
Les sels de benzo (a) phénazines du type S donnent habituellement des composés d'addition avec les réactifs de Grignard. On observe généralement deux dérivés d'addition (a et b) comme le montre le schéma suivant:



Hilleman (43a), Freund et Richard (44b) ont montré que c'est l'addition 1,4 qui est prédominante conduisant à un composé du type dihydro-7,12 benzo (a) phénazine (b).

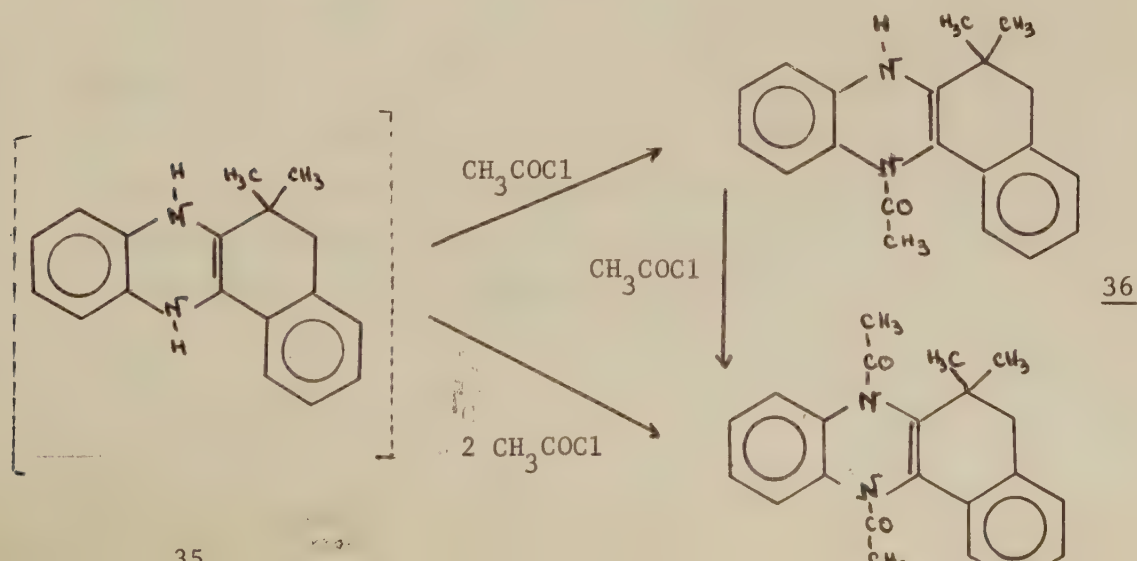
Nos sels de dihydro-5,6 benzo (a) phénazine 33 et 34 soumis à la même réaction ne donnent pas de réaction d'addition, mais régénèrent régulièrement la base de départ. Nous avons pu mettre en évidence la formation de toluène (50 à 100 % de la quantité théorique) lorsque nous avons fait réagir le bromure de phénylmagnésium sur 33. Les réactifs de Grignard ne s'additionnent donc pas, ni en 1,2 ni en 1,4 sur les sels de dihydro-5,6 benzo (a) phénazénium; mais réagissent par un mécanisme de substitution nucléophile comme c'est le cas en ce qui concerne par exemple (5):





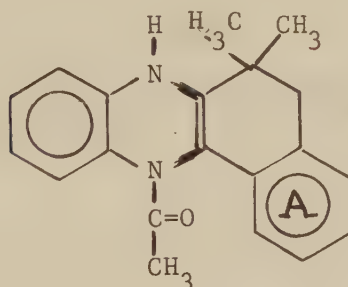
c - Réduction de la dihydro-5,6 diméthyl-6,6 benzo (a)
phénazine 31

Nous avons tenté de réduire par voie chimique et catalytique la phénazine 31. Toutes les méthodes habituellement employées s'avèrent inefficaces si l'on ne prend pas la précaution d'opérer en milieu exempt d'oxygène. En effet le produit de réduction 35 de la dihydro-5,6 diméthyl-6,6 benzo (a) phénazine 31 s'oxyde très vite à l'air. Plutôt que d'utiliser la méthode de réduction par les hydrures (6) nous avons préféré employer le nickel de Raney ou l'oxyde de platine (7) qui permettent de fixer, à froid, une mole d'hydrogène par mole de composé. Par siphonage sous atmosphère d'azote nous avons pu caractériser le produit de réduction 35 par acylation:

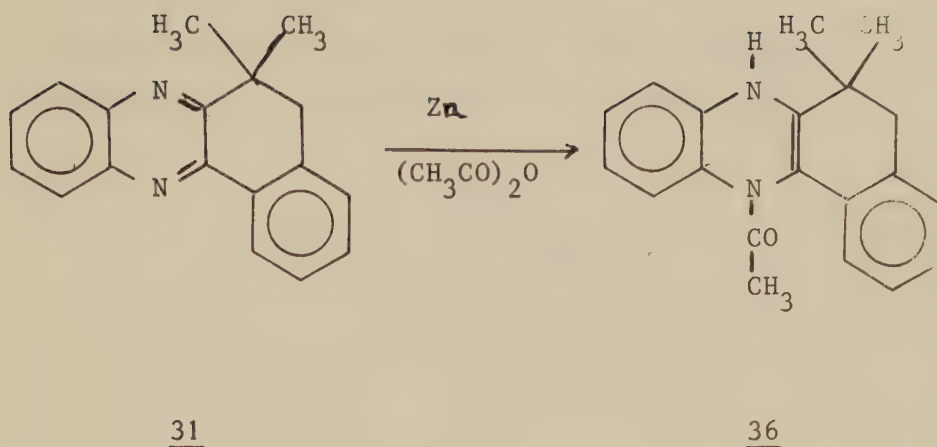


Suivant les conditions opératoires: le chlorure d'acétyl- permet d'obtenir les dérivés acétylés sur les atomes d'azote. On isole en premier l'acétyl-12 diméthyl-6,6 tétrahydro-5,6,7,12 benzo (a) phénazine 36 puis la diacétyl-7,12 diméthyl-6,6 tétrahydro-5,6,7,12 benzo (a) phénazine 37 avec de bons rendements.

Les composés 36 et 37 sont incolores comme toutes les N,N' dihydro benzo (a) phénazines. Les spectres de R.M.N. permettent de préciser la position de l'atome d'azote substitué en premier. Le singulet représentant le méthyle du dérivé monoacétylé est le plus déplacé, il est probable que ce méthyle est déblindé par le noyau aromatique A. La substitution se ferait donc en premier sur l'azote en position -12, tandis que l'accès à l'azote en position -7, gêné par le groupe gem-diméthyl en -6 ne se ferait qu'en forçant les conditions.



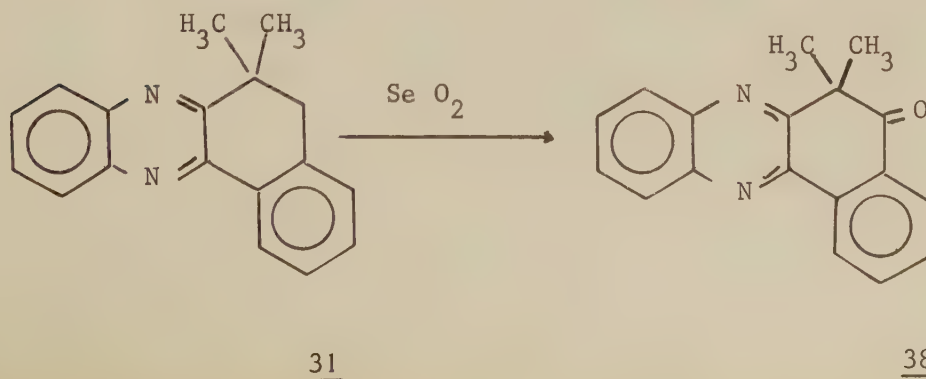
Nous avons vu combien l'équilibre dihydrophénazine-phénazine est déplacé vers la forme oxydée. Il est cependant possible de faire réagir la benzo (a) phénazine 31 sous sa forme N,N' dihydrogénée en employant une méthode utilisée pour les systèmes quinoniques. Fieser (8) décrit l'acétylation réductive des quinones par l'anhydride acétique et le zinc, ainsi, nous avons pu obtenir le dérivé mono acétylé isolé plus haut 36.



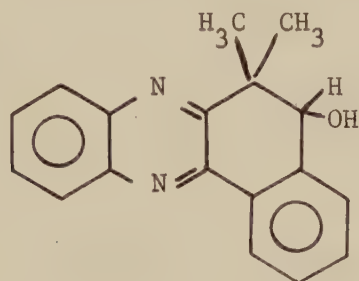
d - Oxydation de la dihydro-5,6 diméthyl-6,6 benzo (a) phénazine:

La dihydro-5,6 diméthyl-6,6 benzo (a) phénazine 31 possède en position -5 un méthylène benzylique susceptible d'être par exemple, le siège de réaction d'oxydation.

En effet l'oxyde de sélénium nous a permis d'obtenir en opérant en solution acétique, suivant la méthode de R.E. Lyle et coll. (9), l'oxo -5 dihydro-5,6 diméthyl-6,6 benzo (a) phénazine 38. Cette cétone très encombrée ne donne pas de dérivé caractéristique.

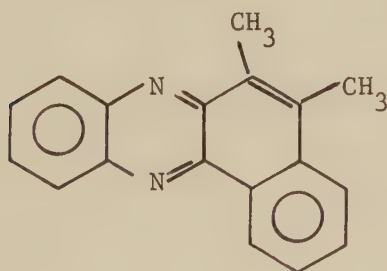


La réduction de cette cétone 38 par l'hydrure d'aluminium et de lithium en excès permet d'isoler, après hydrolyse, l'hydroxy-5 diméthyl-6,6 dihydro-5,6 benzo (a) phénazine 39



39

Cet alcool est une voie d'accès à la diméthyl-5,6 benzo (a) phénazine obtenue précédemment (Chapitre I,B,p.16). En effet sa déshydratation accompagnée d'une transposition de Wagner Mervein conduit quantitativement à 12 .



12

En conclusion, nous avons montré qu'un α céto-alcool comme la tétralone 9 peut réagir comme une α dicétone sur l'orthophénylène diamine. Nous avons pu caractériser le produit de condensation dont l'originalité réside dans sa basicité.

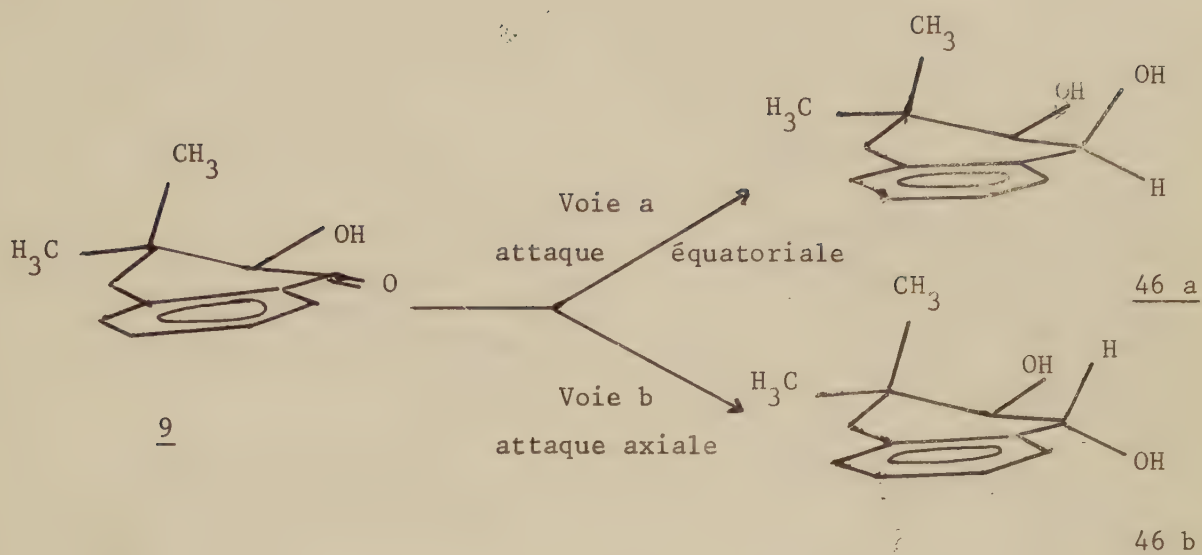
CHAPITRE II - B -

- Stéréochimie de l'attaque du carbonyle de tétralones
par les hydrures métalliques et les réactifs de Grignard.

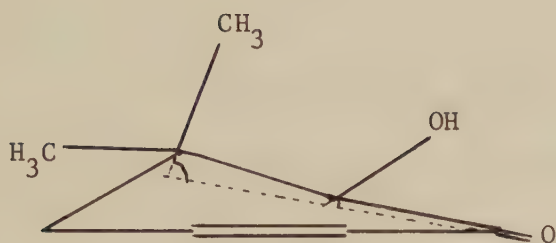
I : Stéréochimie de la réduction de 1'hydroxy-2 diméthyl-3,3
tétralone 9 par l'hydrure d'aluminium et de lithium.

L'hydrure d'aluminium et de lithium réduit la tétralone 9 en diméthyl-3,3 tétrahydro-1,2,3,4 naphtalène diol-1,2 46 a et b . Ce diol se présente sous la forme de deux diastéréoisomères séparables par cristallisation fractionnée: l'isomère cis 46 a et son épimère trans 46 b. Leurs proportions relatives sont évaluées par CPV sur colonne polaire où l'isomère cis est le moins retenu tandis que leurs structures sont déterminées par RMN et par spectrographie infra-rouge. On constate que l'attaque équatoriale du carbonyle (voie a) est nettement plus rapide (70 % d'isomère cis) que l'attaque axiale (voie b) (30 % d'isomère trans).

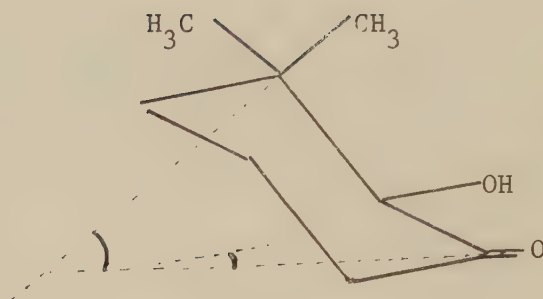
Pourcentages comparés des attaques axiales et équatoriales		Rapport E/A	$\Delta (\Delta G^+)$ Kcal/mole	Rdt global
voie b trans 30 %	voie a cis 70 %	2,33	-0,5	95 %



Afin d'évaluer le rôle joué par l'encombrement et par la polarité du substituant hydroxylé en position α et par l'encombrement des radicaux méthyles géminés en position β sur le déroulement stérique de la réduction de l'hydroxy-2 diméthyl-3,3 tétralone 9, il fallait disposer de modèles simples dans lesquels le rôle de chacun des substituants soit connu. Or, à notre connaissance, aucune étude des tétralones n'est décrite, alors que le comportement des cyclohexanones est bien connu. Ces tétralones ont une géométrie sensiblement différente des cyclohexanones; A.Honner et N.H.Cromwell (11) ont montré qu'elles prennent une conformation "quasi chaise" d'autant plus aplatie qu'elles sont plus substituées. De leur côté, E.A.Braude et F.Sonheimer (12) ont pu évaluer l'angle moyen du carbonyle avec le plan du cycle aromatique en comparant l'intensité maximale d'absorption U.V. de la tétralone à celle d'une cétone conjuguée comme l'acétophénone. Pour ces auteurs, cet angle serait de 22° pour la tétralone non substituée. En comparant les spectres U.V. de la tétralone 9 et de l'acétophénone, nous avons pu également évaluer cet angle. Il est légèrement plus aigu, ce que confirme assez bien l'examen du modèle moléculaire, puisque nous trouvons une valeur d'environ 10° .



Tétralone 9 suivant le plan du cycle aromatique.



Modèle cyclohexanone.

Cette estimation est beaucoup trop imprécise pour que nous puissions évaluer les angles que font les substituents équatoriaux en α et axiaux en β avec le carbonyle. Cependant, le modèle moléculaire de la tétralone 9 permet de constater que l'angle dièdre du substituant équatorial en α avec le carbonyle de la tétralone est légèrement plus ouvert que dans le cas de la cyclohexanone, tandis que le substituant axial en β est moins incliné sur le carbonyle.

Nous avons donc pensé que l'étude de la stéréochimie de la réduction de tétralones diversement substituées et sa comparaison à celle des cyclohexanones déjà connues pourrait apporter une intéressante contribution dans le domaine de l'induction asymétrique des cétones cycliques.

II : Stéréochimie de la réduction de tétralones par l'hydrure d'aluminium et de lithium.

Nous avons préparé un certain nombre de tétralones, parfois de façon originale (voir partie expérimentale); Ce sont successivement

La diméthyl-3,3 tétralone	<u>40</u>	(13)
La méthyl-2 tétralone	<u>41</u>	(14)
La tertiobutyl-2 tétralone	<u>42</u>	
L'acétoxy-2 tétralone	<u>44</u>	
L'acétoxy-2 tertiobutyl-4 tétralone	<u>45</u>	
L'hydroxy-2 tétralone	<u>47</u>	

La réduction, faite dans des conditions rigoureusement identiques, nous a conduit aux alcools correspondants. La CPV sur colonne polaire nous a permis d'évaluer les pourcentages respectifs des isomères et les spectres de RMN et infra-rouge de préciser leurs structures.

Les tableaux 2 et 3 résument les différents résultats obtenus. Ils représentent la moyenne de plusieurs essais.

TABLEAU N° 2

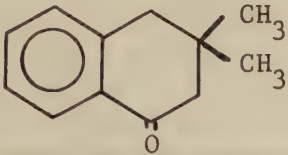
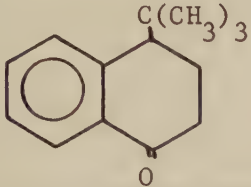
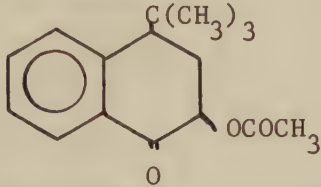
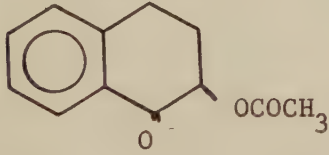
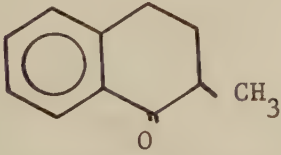
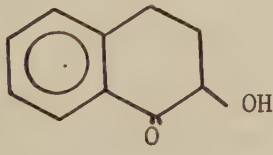
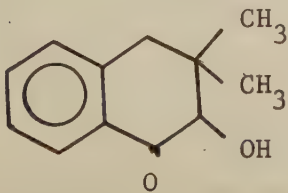
Cétones	H ⁻ par mole de tétralone	Rdt global en alcool	Autres produits de réaction
	1	95 %	Cétone de départ
	1	95 %	Cétone de départ
	2	90 %	Cétone de départ
	2	90 %	Cétone de départ
	1	90 %	Cétone de départ
	2	85 %	Cétone de départ + Produit de déshydratation
	2	90 %	Cétone de départ

TABLEAU N° 3

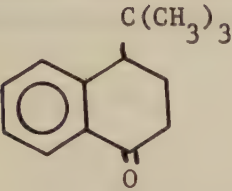
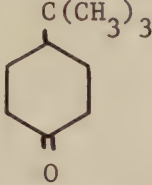
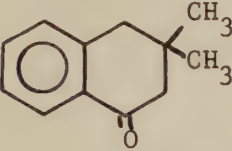
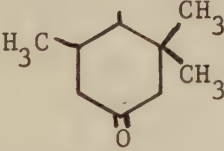
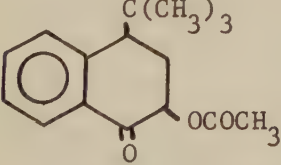
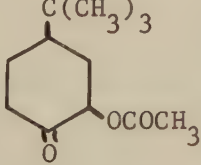
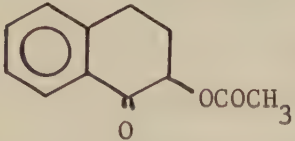
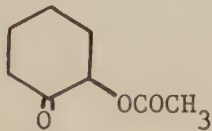
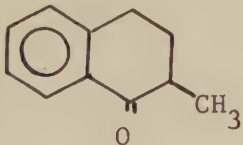
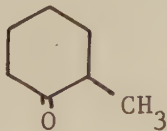
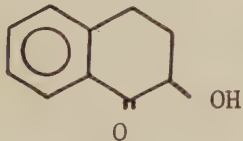
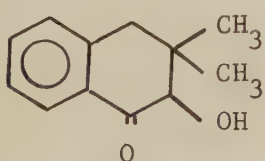
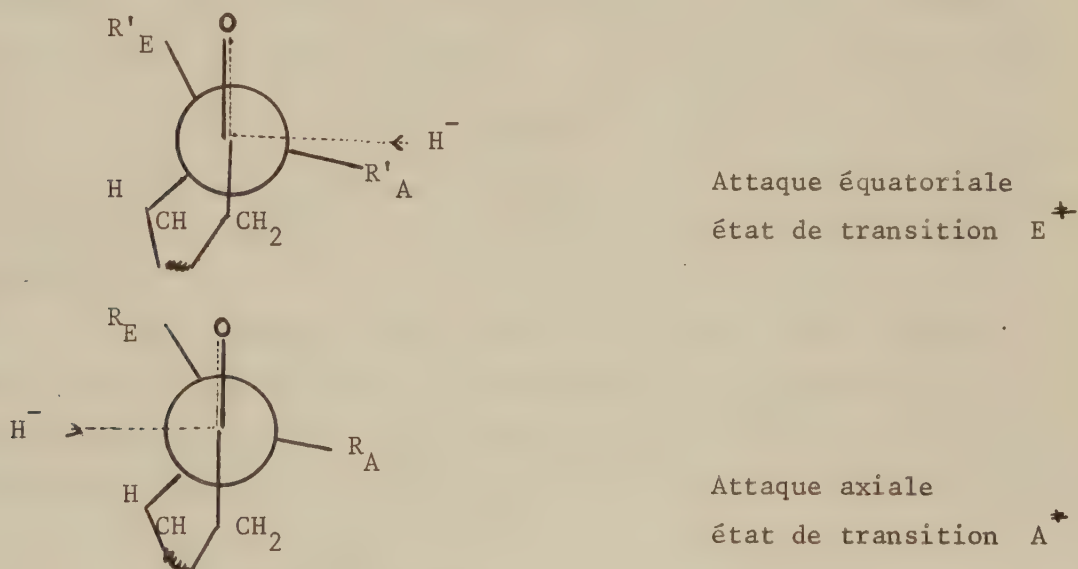
Cétones	Pourcentages comparés des attaques axiales et équatoriales		Rapport E/A	$(\Delta G^\ddagger)$ par mole
	85	15	0,17	1
	90	10	0,11	1,2
	40	60	1,5	-0,2
	50	50	1	0
	75	25	0,33	0,6
	84	16		

TABLEAU N° 3 (Suite)

Cétones	Pourcentages comparés des attaques axiales et équatoriales		Rapport E/A	$\Delta (\Delta G^\ddagger)$ K cal / mole
	65	35	0,53	0,3
	64	36		
	65	35	0,53	0,3
	70	30		
	60	40	0,66	0,2
	30	70	2,33	-0,5

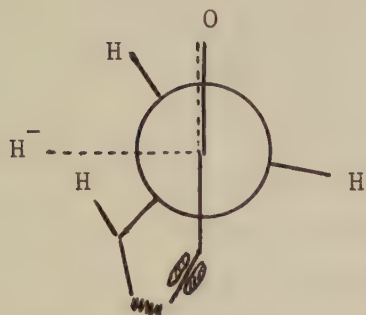
Interprétation des résultats:

Plusieurs modèles (15 a,b,c) permettent de prévoir la stéréosélectivité de l'attaque des réactifs nucléophiles, en particulier des hydrures et des organomagnésiens sur le carbonyle des cétones possédant un centre chiral. Parmi ceux ci, le modèle de M.Cherest et H.Felkin (16) rend bien compte des anomalies observées lors de l'attaque des hydrures sur certaines cyclohexanones. Ces derniers auteurs envisagent en effet une contribution des facteurs stériques au niveau de la face axiale de la cyclohexanone alors que des interactions de torsion seraient présentes sur la face équatoriale.

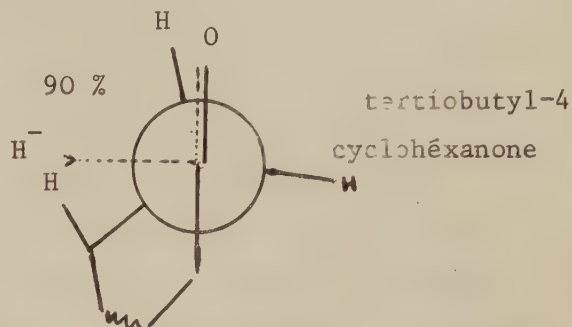


Tout d'abord, nous avons voulu établir le rapport de stéréosélectivité des attaques équatoriales et axiales de l'hydrure d'aluminium et de lithium sur une tétralone figée ne possédant pas de substituant en α et en β . Nous avons donc réduit la tertiobutyl-4 tétralone 42. La valeur du rapport équatoriale/axiale déterminée expérimentalement est de 0,17. Les interactions de torsion présentes sur la face équatoriale de la tertiobutyl-4 tétralone sont donc

supérieures d'environ 1 Kcal/mole aux interactions stériques présentes sur la face axiale. C'est également le cas de la tertiobutyl-4 cyclohexanone pour laquelle le rapport de stéréosélectivité est de 0,11.



tertobutyl-4
tétralone



tertobutyl-4
cyclohexanone

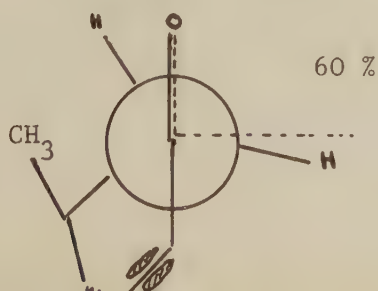
 : symbolise le noyau benzénique.

A la précision des mesures, on remarque que l'attaque équatoriale du carbonyle de la tétralone par l'ion hydrure est très légèrement favorisée par rapport au carbonyle de la cyclohexanone. Mais dans les deux cas, elle se fait de façon prédominante dans la direction axiale, comme le prévoit le modèle de Cherest et Felkin. Dans le cas d'un réactif petit comme l'ion hydrure et dans le cas de cyclanones non encombrées, les interactions stériques présentes sur la face axiale des cétones sont moindres que les interactions de torsion.

Ces résultats étant acquis, nous étions donc en mesure d'apprécier le rôle joué par l'encombrement et la polarité des substituants en α et en β du carbonyle de la tétralone et nous pouvions également comparer ces résultats à ceux décrits pour les cyclohexanones.

a) Substitution en β :

La diméthyl-3,3 tétralone devait nous permettre d'envisager la réduction d'une tétralone substituée en β par un méthyle axiale.



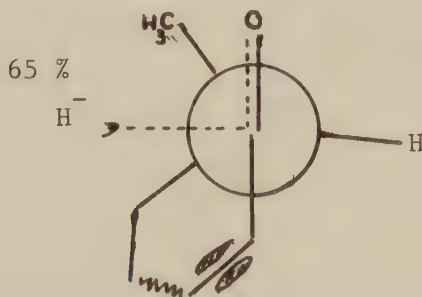
L'attaque sur la face équatoriale est maintenant prédominante. Le rapport de stéréosélectivité E/A est de 1,5. Le modèle de Cherest et Felkin laissait prévoir ce résultat, l'encombrement sur la face axiale ayant augmenté d'une interaction stérique CH_3/H 1,3 diaxiale. Si nous comparons ce résultat à celui observé pour la tertiobutyl-4 tétralone nous pouvons évaluer cette interaction à environ 1,2 kcal/mole; c'est bien l'ordre de grandeur d'une interaction CH_3/H 1,3 diaxiale. Nous retrouvons bien cette valeur dans le cas des cyclohexanones. En effet, si le rapport équatorial /axial est de 0,11 pour la tertiobutyl-4 cyclohexanone, il est égal à 1 dans le cas de la dihydroisophorone (triméthyl-3,3,5 cyclohexanone) où l'absence de stéréosélectivité est bien connue (17). Ce qui donne la valeur de 1,2 kcal/mole à l'interaction CH_3/H 1,3 diaxiale, étant bien entendu que les interactions avec les méthyles équatoriaux en β sont négligeables. (E/A tertiobutylcyclohexanone = E/A de méthyl-3 cyclohexanone) (18)

b) Substitution en α :

1 : Substituant non polaire:

Méthyl-2 tétralone 41

L'étude de la réduction de la méthyl-2 tétralone 41 devait nous permettre d'envisager le cas d'une tétralone substituée en α par un groupement non polaire.

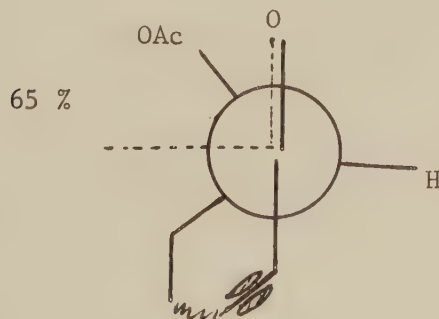


L'attaque sur la face axiale est prédominante, comme dans le cas de la tertibutyl-4 tétralone, mais l'approche du réactif est plus sensible à l'encombrement du substituant méthyle équatorial lors de son entrée axiale que lors de son entrée équatoriale, puisqu'on observe un ralentissement de la vitesse sur la face axiale. En effet, les rapports de stéréosélectivité passent de 0,17 pour la tertibutyl-4 tétralone à 0,53 pour la méthyl-2 tétralone 41. Soit une différence d'environ 0,7 kcal/mole. Ce résultat est comparable à celui observé au cours de la réduction de la tertibutyl-4 cyclohexanone par rapport à celle de la méthyl-2 cyclohexanone. Pour ces deux cétones les rapports de stéréosélectivité passent de 0,11 pour la première à 0,42 pour la seconde, soit une différence d'énergie d'environ 0,8 kcal/mole.

2 : substituant polaire:

Acétoxy-2 tétralone 44 et 45

Le groupement acétoxy est relativement moins encombrant que le méthyle, on constate néanmoins que la stéréosélectivité de la réduction observée est dans les deux cas comparable. En effet, nous avons trouvé expérimentalement un rapport équatorial/axial égal à 0,53 pour l'acétoxy-2 tétralone 44 comme pour la méthyl-2 tétralone 41.



Dans le cas de la méthyl-2 cyclohexanone comparé à celui de l'acétoxy-2 cyclohexanone, on retrouve également une stéréosélectivité comparable. Cense, Sevin et Chodkiewicz (19) interprètent ce résultat par une participation du conformère à l'acétoxy axial. En effet,

ces auteurs ont montré que la stéréosélectivité de 1'acétoxy-2 tertibutyl-4 cyclohexanone est différente de celle de 1'acétoxy-2 cyclohexanone. Les rapports des attaques équatoriales/axiales sont 0,17 pour 1'acétoxy-2 tertibutyl-4 cyclohexanone et 0,53 pour 1'acétoxy-2 cyclohexanone. Pour eux, la faible exigence stérique du groupe acétoxy permet d'envisager une certaine participation du conformère à acétoxy axial, favorisant la formation du diol *cis*, donc augmentant apparemment la proportion en attaque équatoriale sur le conformère à acétoxy équatorial.

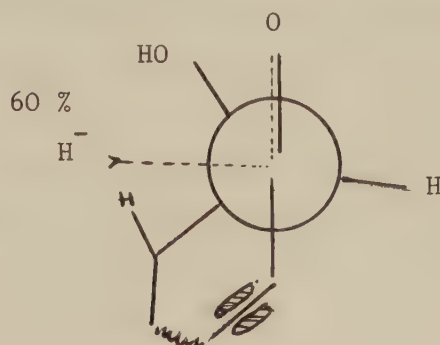


Nous avons donc préparé 1'acétoxy-2 tertibutyl-4 tétralone 45. Nous avons comparé la stéréosélectivité de sa réduction à celle de 1'acétoxy-2 tétralone. Elle est sensiblement différente puisque le rapport équatorial/axial qui était égal à 0,53 pour 1'acétoxy-2 tétralone est maintenant : 0,33 pour 1'acétoxy-2 tertibutyl-4 tétralone. Cela signifie que l'attaque axiale est plus rapide que le modèle rigide que sur le modèle flexible. Cette différence de comportement entre un modèle flexible et un modèle figé est néanmoins beaucoup moins importante dans le cas des tétralones ($\Delta(\Delta G) = 0,3$ kcal/mole) que dans celui des cyclohexanones ($\Delta(\Delta G) = 0,7$ kcal/mole). Comme on pouvait le penser, le modèle tétralone doit être moins flexible que le modèle cyclohexanone.

Hydroxy-2 tétralone 46

Les résultats observés pour 1'hydroxy-2 tétralone sont comparables à ceux de 1'acétoxy-2 tétralone 44 et de la méthyl-2 tétralone 41. L'attaque de l'hydrure est prépondérante dans la

direction axiale puisque le rapport de stéréosélectivité équatorial /axial est égal à 0,66.



La flexibilité de la tétralone 43 doit être comparable à celle de l'acétoxy-2 tétralone 44. Nous constatons donc que la polarité de l'hydroxyle ne joue pas apparemment un rôle plus important que celui de l'acétoxy dans l'orientation de l'attaque du carbonyle par l'ion hydrure, bien que la situation soit toute différente. En effet, l'hydrure d'aluminium et de lithium réagit tout d'abord sur la fonction alcool créant un alcoxyde métallique et intermédiairement un alcoxyhydrure plus encombrant que l'acétoxy et qui pourrait éventuellement réagir directement sur le carbonyle comme source d'ions hydrures. A notre connaissance, ce cas n'a jamais été étudié sur les cyclohexanones, tandis qu'il est bien connu pour les α hydroxy cétones acycliques (15 a).

1.1.1. Stéréosélectivité de la réduction de la tétralone 9.

Expérimentalement nous avons constaté que la réduction de la tétralone 9 se fait avec un rapport de stéréosélectivité équatorial /axial = 2,33 soit une différence de 0,5 kcal/mole en faveur de l'attaque équatoriale cis.

- Dans le cas de la diméthyl-3,3 tétralone:

L'attaque est prédominante dans la direction équatoriale, l'augmentation des interactions stériques due au méthyle axiale est d'environ 1,2 kcal/mole. par rapport à la tertibutyl-4 tétralone.

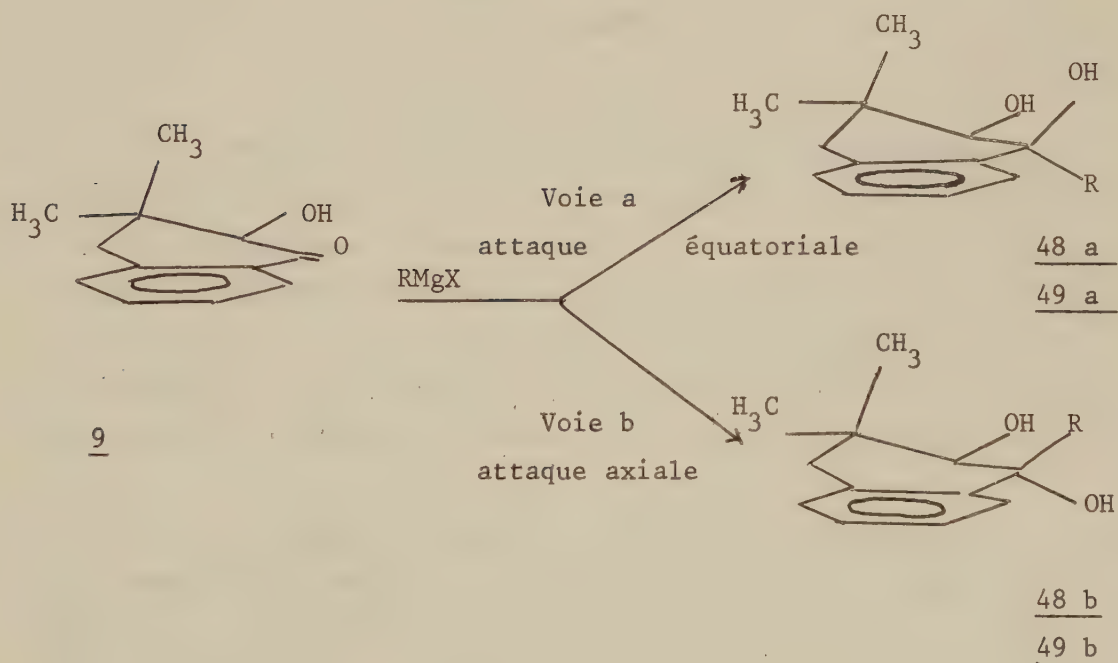
- Dans le cas de 1'hydroxy-2 tétralone :

L'attaque est prédominante dans la direction axiale. Cependant l'attaque axiale par le groupement hydroxyle augmente les interactions stériques de l'ordre de 0,8 kcal/mole. par rapport à la tertibutyl-4 tétralone.

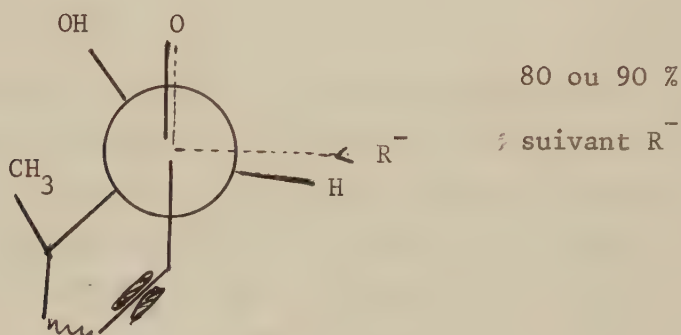
Donc les deux substituants présents ensemble doivent correspondre à une différence de $-1,2 + 0,8 = -0,4$ kcal/mole en faveur de l'attaque équatoriale. Ce résultat est très proche du résultat expérimental.

C) Action des réactifs de Grignard sur 1'hydroxy-2
diméthyl-3,3 tétralone 9 .

Les réactifs de Grignard tels que l'iodure de méthyl magnésium et le bromure de phényl magnésium réagissent sur 1'hydroxy-2 diméthyl-3,3 tétralone 9 pour donner dans les deux cas deux diols diastéréoisomères. Nous avons pu les isoler purs par cristallisation fractionnée, et évaluer leurs proportions respectives. Ils ont été identifiés par spectrographie infra-rouge et RMN. Nous obtenons les tétrahydro-1,2,3,4 triméthyl-1,3,3 naphtalène diol-1,2 cis et trans 48 a et b, les tétrahydro-1,2,3,4 diméthyl-3,3 phényl-1 naphtalène diol-1,2 cis et trans 49 a et b .



RMgX	attaque axiale	équatoriale	Rapport E/A	$\Delta G^\ddagger$ (kcal/mole)
CH_3MgI	10	90	9	-1,2
ϕMgBr	20	80	4	-0,9



On observe que les proportions en attaque axiale du carbonyle de la tétralone 9 sont inférieures à celles observées dans le cas de l'attaque du même carbonyle par l'ion hydrure. En effet, les rapports de stéréosélectivité équatorial/axial passent de 4^{*} pour l'attaque par ϕ^- (soit un $\Delta(\Delta G^\ddagger) = -0,9$ kcal/mole) à 9 pour l'attaque par CH_3^- (soit un $\Delta(\Delta G^\ddagger) = -1,2$ kcal/mole) tandis qu'il était égal à 2,33 dans le cas de l'attaque par l'hydrure.

Le modèle de Cherest et Felkin confirme bien cette différence de comportement. En effet, le réactif R^- est plus encombrant que l'ion hydrure. L'interaction 1-3 diaxiale avec le méthyle en β est d'autant plus importante lors de l'attaque axiale du carbonyle par le réactif tandis qu'on considère généralement que l'interaction gauche entre

Nous nous expliquons mal cette anomalie dans l'augmentation des proportions en attaque axiale lorsqu'on passe de CH_3MgI à $\text{C}_6\text{H}_5\text{MgBr}$.

le substituant équatorial en α -2 et le réactif R^- attaquant le carbonyle par la face équatoriale est négligeable (25). Les autres interactions de torsion qui sont des interactions R/H α , β équatoriales axiales sont peu différentes dans chaque cas. Ces remarques rationalisent bien les résultats observés expérimentalement.

Conclusion.

Nous avons pu retrouver la valeur expérimentale d'enthalpie libre de la réaction de réduction de la tétralone 9, en considérant les différences d'énergies entre les interactions présentes sur une tétralone monosubstituée, soit en α soit en β par rapport à la tertibutyl-4 tétralone. Bien que globalement la stéréosélectivité soit identique dans les trois cas, nous avons pu souligner la différence de comportement entre une tétralone substituée par un méthyle, un acétoxy ou un hydroxyle en position α -2. Enfin, nous avons pu montrer le comportement de la tétralone 9 vis à vis des réactifs de Grignard.

PARTIE EXPERIMENTALE

CHAPITRE II A

Préparation de la dihydro-5,6 diméthyl-6,6 benzo (a) phénazine 31.

On porte à ébullition un mélange de 1,15 g ($6 \cdot 10^{-3}$ M) de tétralone 9 et de 2,2 g ($12 \cdot 10^{-3}$ M) de chlorhydrate d'orthophénylène diamine pur dans 100 cm³ d'acide acétique cristallisable. On ajoute par petites fractions 0,95 g ($12 \cdot 10^{-3}$ M) d'acétate de sodium fondu. Le reflux est maintenu 3 heures. Après refroidissement, le mélange est versé dans 150 cm³ d'eau froide et extrait au chloroforme. La phase organique est neutralisée par deux lavages au carbonate de sodium à 10 %, puis à l'eau. Le solvant est éliminé. Le résidu visqueux est recristallisé dans le méthanol.

Caractéristiques physiques :

Analyse C₁₈H₁₆N₂ M = 260,31

Calc. %	C	83,15	H	6,10	N	10,78
Tr.		82,98		6,26		10,90

Spectre IR - en pastille dans KBr.

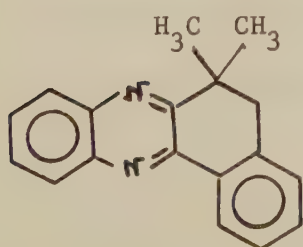
$\nu_{C=N}$ 1640 cm⁻¹ faible

Spectre ultra-violet : en solution dans l'acétonitrile.

$\lambda_{\max}$ 282 nm $\epsilon = 43800$

$\lambda_{\max}$ 388 nm $\epsilon = 42800$

Spectre de RMN : en solution dans CD₃COCD₃.



δ_{H_a} à	0,8 et $0,85 \cdot 10^{-6}$	2(s)	2x3H
δ_{H_b} à	$2 \cdot 10^{-6}$	2(d)	2H
$\delta_{H_{\text{aromatique}}}$	centré à $7,6 \cdot 10^{-6}$	(m)	8H

II : Passage aux sels de phénazonium.

a) Monoperchlorate de dihydro-5,6 diméthyl-6,6 benzo (a) phénazonium 32.

A une solution de dihydro-5,6 diméthyl-6,6 benzo (a) phénazine 31 dans l'acide acétique cristallisable, on ajoute en une seule fois une quantité équimoléculaire d'acide perchlorique anhydre. Des cristaux rouges précipitent presque instantanément. Ils sont filtrés et lavés plusieurs fois à l'éther. Ils se décomposent en explosant avant de fondre.

Caractéristiques physiques :

Analyse $C_{18}H_{17}ClN_2O_4$ M = 360,76

Calc. % Cl 9,84

Tr. 10,12

Spectre ultra-violet : en solution dans l'acétonitrile.

$\lambda_{\max}$ 297 nm $\epsilon = 50\ 000$

$\lambda_{\max}$ 420 nm $\epsilon = 17\ 200$

b) Sulfate de méthyle et de dihydro-5,6 triméthyl-6,6,12 benzo (a) phénazonium 33.

0,26 g (10^{-3} M) de dihydro-5,6 diméthyl-6,6 benzo (a) phénazine 31 sont chauffés à 100° dans 20 cm³ de nitrobenzène sec. On ajoute goutte à goutte 0,13 g (10^{-3} M) de sulfate de méthyle fraîchement distillé. La solution rougit. Elle est maintenue encore 7 minutes à 100° , puis elle est refroidie. On ajoute alors 25 cm³ d'éther anhydre, tout en brassant énergiquement, des cristaux rouges apparaissent. Ils sont filtrés et lavés plusieurs fois à l'éther anhydre. On isole ainsi le sulfate de méthyle et de dihydro-5,6 triméthyl-6,6,12 benzo (a) phénazonium. Il fond en se décomposant à 240° .

Caractéristiques physiques :

Analyse $C_{20}H_{22}N_2O_4S$ M = 386,44

Calc. % N 7,26 S 8,31

Tr. 7,31 8,01

Spectre ultra-violet : en solution dans l'acétonitrile

λ_{max} 302 nm $\epsilon = 45\ 800$

λ_{max} 425 nm $\epsilon = 15\ 700$

c) Double sulfate de méthyle et de dihydro-5,6 tétraméthyl-6,6,7,12 benzo (a) phénazonium 34.

0,26 g (10^{-3} M) de dihydro-5,6 diméthyl-6,6 benzo (a) phénazine 31 sont chauffés 2 heures à 160° avec 0,5 g ($4 \cdot 10^{-3}$ M) de sulfate de méthyle (100 % en excès) dans 40 cm^3 d'éther anhydre. Des cristaux noirs précipitent. Ils sont lavés à l'éther anhydre. Ils fondent en se décomposant vers 305° ($304-307^\circ$).

Ainsi est isolé le double sulfate de méthyle et de dihydro-5,6 tétraméthyl-6,6,7,12 benzo (a) phénazonium 34.

Caractéristiques physiques :

Analyse $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_8\text{S}_2$ M = 512,58

Calc. % N 5,46 S 12,52

Tr. 5,60 12,74

d) Action du bromure de phényl magnésium sur le sulfate de méthyle et de dihydro-5,6 triméthyl-6,6,12 benzo (a) phénazine 33.

A une solution contenant $4 \cdot 10^{-3}$ M de bromure de phényl magnésium dans 40 cm^3 d'éther anhydre, on ajoute par petites quantités, 0,772 g ($2 \cdot 10^{-3}$ M) du sel 33. On porte le tout à ébullition de l'éther pendant deux heures. Tout le solide est solubilisé. Après refroidissement, on hydrolyse à l'eau pure. Un solide jaune précipite. C'est la dihydro-5,6 diméthyl-6,6 benzo (a) phénazine (F 168°). Rendement quantitatif. La solution étherée est analysée par chromatographie en phase vapeur.

Colonne 1/8" SE 30 20 % Chromosorb W
Injecteur 120° Four 60° gaz vecteur Hélium

On observe un pic ayant le Rf du toluène. Une injection d'un volume connu de ce solvant permet d'évaluer une quantité de toluène de l'ordre de 10^{-3} M présente dans la phase étherée.

III - Réduction de la dihydro-5,6-diméthyl-6,6 benzo(a) phénazine.

Passage aux dérivés N substitués.

0,06 g d'oxyde de platine sont ajoutés à une solution contenant 0,520 g ($2 \cdot 10^{-3}$ M) de phénazine 31 dans 150 cm³ de benzène anhydre dethio-phené. On agite fortement sous atmosphère d'hydrogène. La solution absorbe 45,5 cm³ d'hydrogène en 20 minutes, soit un équivalent de $2 \cdot 10^{-3}$ M d'hydrogène. Au repos, on peut constater que la solution limpide au départ est devenu trouble. Elle redevient limpide au contact de l'air et on récupère ainsi intégralement le composé de départ 31. Si on siphonne la solution sous courant d'hydrogène, éliminant ainsi le platine présent dans le milieu réactionnel, il est possible de faire réagir le composé 35 partiellement réduit.

a) Acétyl-12 diméthyl-6,6 tétrahydro-5,6,7,12 benzo (a) phénazine 36.

Maintenue sous atmosphère d'hydrogène ou d'azote, la solution benzénique renfermant la diméthyl-6,6 tétrahydro-5,6,7,12 benzo (a) phénazine est refroidie à 5°. On ajoute alors goutte à goutte 0,157 g de chlorure d'acétyle dans 30 cm³ de benzène anhydre. On porte à ébullition 1 heure. Au refroidissement, des cristaux blancs précipitent. C'est l'acétyl-12 diméthyl-6,6 tétrahydro-5,6,7,12 benzo (a) phénazine 36 F 314° (benzène). Rendement 98 %.

Caractéristiques physiques :

Analyse $C_{20}H_{20}N_2O$ $M = 304,37$

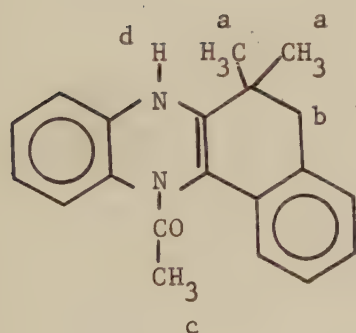
Calc. % C 78,85 H 6,62 N 9,20

Tr. 78,72 6,90 9,40

Spectre infra-rouge : en pastille dans KBr

$\nu_{C=O}$ 1655 cm^{-1}

Spectre de RMN : en solution dans CD_3COCD_3



δ_{H_a} à $0,9.10^{-6}$ (s) 6H

δ_{H_b} à $2,1.10^{-6}$ (s) 2H

δ_{H_c} à $2,45.10^{-6}$ (s) 3H

δ_{H_d} à $3,45.10^{-6}$ déplaçable (s) H

$\delta_{H_{aromatiques}}$ $7,25.10^{-6}$ (m) 8H

b) Diacetyl-7,12 diméthyl-6,6 tétrahydro-5,6,7,12 benzo (a) phénazine 37

La solution benzénique de tétrahydro benzo (a) phénazine 35 est refroidie à 5° comme précédemment. Elle est toujours maintenue sous atmosphère d'hydrogène ou d'azote. On ajoute alors 4.10^{-3} M de chlorure d'acétyle dans 30 cm^3 de benzène et on porte au reflux 5 heures. Des cristaux blancs précipitent au refroidissement. C'est la diacetyl-7,12 diméthyl-6,6 tétrahydro-5,6,7,12 benzo (a) phénazine 37 F 231° (C_6H_6 ou alcool éthylique) Rdt 95 %.

Le composé monoacétylé 36 dans les mêmes conditions réagit avec le chlorure d'acétyle pour donner le composé 37.

Caractéristiques physiques :

Analyse. $C_{22}H_{22}N_2O_2$ $M = 346,40$

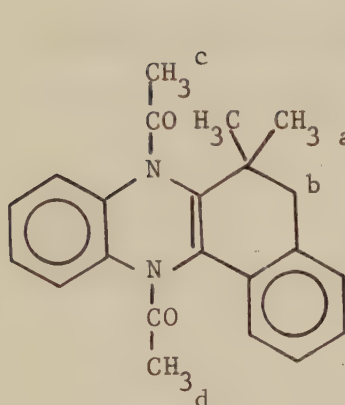
Calc. % C 76,26 H 6,40 N 8,09

Tr. 76,14 6,53 8,20

Spectre infra-rouge : en pastille dans KBr

$\nu_{C=O}$ 1655-1665 cm^{-1}

Spectre de RMN : en solution dans CD_3COCD_3 .

	δ_{H_a} à $0,9.10^{-6}$	(s)	6H
	δ_{H_b} à $2,1.10^{-6}$	(s)	2H
	δ_{H_c} à $2,40.10^{-6}$	(s)	3H
	δ_{H_d} à $2,45.10^{-6}$	(s)	3H
	$\delta_{H_{aromatiques}}$ à $7,25.10^{-6}$	(m)	8H

IV - Acétylation réductive de la dihydro-5,6 diméthyl-6,6 benzo (a) phénazine 31.

0,520 g (2.10^{-3} M) de phénazine 31 sont dissout dans 50 cm^3 d'anhydride acétique, en présence de 0,13 g de zinc en poudre et de 3 gouttes de triéthyl amine. Le tout est porté 2 heures à 100° . Un précipité blanchâtre se développe au cours de la réaction. Après refroidissement, on filtre le solide et on le lave abondamment à l'eau. Après séchage, on le recristallise trois fois dans le benzène. On obtient ainsi l'acétyl-12 diméthyl-6,6 tétrahydro-5,6,7,12 benzo (a) phénazine 36 déjà décrit, avec un rendement de 65 %. On doit noter qu'il est très difficile d'éliminer complètement l'acétate de zinc formé au cours de la réaction.

V - Oxydation de la dihydro-5,6 diméthyl-6,6 benzo (a) phénazine 31.

0,520 g ($2 \cdot 10^{-3}$ M) d'oxyde de sélénium est dissout dans 150 cm³ d'acide acétique. On porte le tout au reflux de l'acide acétique pendant deux heures. Le mélange noircit rapidement, le sélénium colloïdal qui a précipité est filtré sous vide à chaud, sur cellite 535. Au refroidissement du filtrat, l'oxo-5 dihydro-5,6 diméthyl-6,6 benzo (a) phénazine cristallise. Trois recristallisations dans l'éthanol et un passage au noir Norit permettent d'éliminer le sélénium et d'obtenir la cétone 38 pure.

F 198°

Rdt 65 %

Caractéristiques physiques :Analyse C₁₈H₁₄N₂O

M = 274,30

Calc. % C 78,80 H 5,14 N 10,19

Tr. 78,95 5,27 9,90

Spectre infra-rouge : en suspension dans le nujol entre lames NaCl.

$$\nu_{C=O} 1680 \text{ cm}^{-1}$$

a) Réduction de l'oxo-5 dihydro-5,6 diméthyl-6,6 benzo (a) phénazine.

On ajoute goutte à goutte 0,55 g ($2 \cdot 10^{-3}$ M) d'oxo-5 dihydro-5,6 diméthyl-6,6 benzo (a) phénazine dissous dans 50 cm de THF anhydre, à une solution de 0,2 g de LiAlH₄ dans 30 cm³ du même solvant. On porte au reflux du THF pendant 5 heures. On détruit après refroidissement en ajoutant goutte à goutte 1 cm³ d'eau. On filtre sur cellite d'alumine qui a précipité et on chasse le solvant du filtrat. L'hydroxy-5 dihydro-5,6 diméthyl-6,6 benzo (a) phénazine 39 précipite F 205° (Isopropanol) Rdt 98 %.

Caractéristiques physiques :Analyse C₁₈H₁₆N₂O

M = 276,31

Calc. % C 78,25 H 5,83 N 10,14

Tr. 78,12 5,90 10,26

Spectre infra-rouge : en suspension dans le nujol entre lames NaCl.

$$\nu_{OH} 3450 \text{ cm}^{-1}$$

b) Passage à la diméthyl-5,6-benzo (a) phénazine

L'hydroxy-5 dihydro-5,6 diméthyl-6,6 benzo (a) zine 39 est chauffée 1 heure au reflux d'une solution d'acide sulfurique à 10 %. Au refroidissement la diméthyl-5,6-benzo (a) phénazine 12 précipite. T_{164}° (éthanol).

Caractéristiques physiques :

Analyse $C_{18}H_{14}N_2$ $M = 258,30$

Calc. % C 83,64 H 5,46 N 10,86

Tr. 83,32 5,76 10,78

Spectre UV : en solution dans l'acétonitrile.

$\lambda_{\max} \text{ UV}$ 286 nm ϵ 42000

$\lambda_{\max} \text{ visible}$ 408 nm ϵ 9300 ;

Perchlorate : obtenu par action de l'acide perchlorique anhydre dans l'acide acétique.

Spectre UV :

$\lambda_{\max} \text{ UV}$ 304 nm ϵ 55400

$\lambda_{\max} \text{ visible}$ 432 nm ϵ 21000

CHAPITRE II -B-

-A- Synthèse des tétralones

I) Préparation de la diméthyl-3,3 tétralone 40 .

A une suspension de 2,6 g (2×10^{-2} M) de chlorure d'aluminium finement pulvérisé, fortement agitée dans 30 cm³ de benzène anhydre déthiophéné, on ajoute goutte à goutte, entre 0 et 5°, 1,14 g (10^{-2} M) de diméthyl-3,3 butanolide-1,4 préparé suivant la méthode décrite par (20) dissous dans 30 cm³ du même solvant. Après l'addition, on porte le mélange à 60° pendant 2 heures, puis on refroidit. La destruction se fait par 50 cm³ de HCl glacé, dans lequel on jette lentement le complexe. La phase organique est décantée, on lui joint deux extractions de la phase aqueuse par 50 cm³ d'éther. On lave le tout à l'eau, puis à la soude à 10 %, puis à l'eau jusqu'à pH neutre. Après avoir éliminé le solvant, on distille sous vide 0,6 g de diméthyl-3,3 tétralone 40.

$E_{0,5}$ 86.90° (Litt E_1 102 (13))

n_D^{20} 1,5395 (Litt n_D^{24} 1,5388 (13))

Caractéristiques physiques :

Analyse $C_{12}H_{14}O$ M = 174,23

Calc. %	C 82,60	H 8,09
Tr.	82,35	8,27

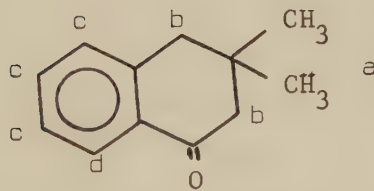
Spectre infra-rouge en film liquide entre lames NaCl

$$\nu_{C=O} \quad 1680 \text{ cm}^{-1}$$

Spectre ultra-violet dans l'alcool éthylique

$$\lambda_{\text{max}} \quad 251 \text{ nm} \qquad \epsilon = 11.10^3$$

Spectre de RMN : en solution dans CDCl_3

	δ_{H_a}	0,90 et 0,95 10^{-6}	2(s)	2x3 H
	δ_{H_b}	2,35 $\cdot 10^{-6}$	(m)	4 H
	δ_{H_c}	7,2 $\cdot 10^{-6}$	(m)	3 H
	δ_{H_d}	7,65 $\cdot 10^{-6}$	(m)	H

II) Préparation de la méthyl-2 tétralone 41.

Elle est obtenue suivant la méthode décrite par
T.A.Spencer et coll. (14)

Caractéristiques physiques:

$$E_{15} \quad 133^\circ \qquad (\text{Litt } E_{16} \quad 136-138^\circ)$$

$$n_D^{18} \quad 1,5550 \qquad (\text{Litt } n_D^{25} \quad 1,5538)$$

III) Préparation de la tertibutyl-4 tétralone 42

a) Préparation de l'acide phényl-4 tertibutyl-4 butyrique

L'acide chloro-4 phényl-4 butyrique est préparé à partir de l'acide benzoïl propionique suivant la méthode décrite par Cason et coll. (21)
 7,3 g ($3 \cdot 10^{-2}$ M) d'acide sont condensés sur le bromure de tertibutyl magnésium (préparé à partir de 8,22 g de $\text{Br-C(CH}_3)_3$ et 1,4 g de Mg). L'addition terminée, le tout est porté au reflux de l'éther pendant 4 heures. L'hydrolyse est effectuée à l'eau froide. La phase organique est extraite au benzène et lavée une fois à l'eau. Après avoir chassé le solvant, l'acide phényl-4 tertibutyl-4 butyrique distille.

$E_{0,05}$ 135 - 140°

On recueille en premier une fraction importante d'acide phényl-4 butyrique

$E_{0,05}$ 108 - 115° (22)

Une rectification de la fraction distillant au dessus de 135° permet d'obtenir l'acide phényl-4 tertibutyl-4 butyrique 43 pur.

$E_{0,03}$ 136 - 138°

Liquide visqueux . Rendement 20 %

Caractéristiques physiques:

Analyse $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_2$ M = 220,30

Calc. % C 76,30 H 9,15

Tr. 76,46 8,96

Spectre infra-rouge: film liquide entre lames NaCl

ν_{OH} 3300 cm^{-1}

$\nu_{\text{C=O}}$ 1730 cm^{-1}

IV) Préparation de 1'acétoxy-2 tétralone 44 et de
tertibutyl-4 tétralone 45

5.10^{-2} M de tétralone et 22,2 g (5.10^{-2} M) de tétracétate de plomb sont dissous dans 150 cm^3 d'acide acétique. On porte le tout à 100° pendant 2 heures 30 tout en agitant fortement. Après refroidissement, on jette la solution dans 200 cm^3 d'eau puis on extrait par 3 fois 100 cm^3 d'éther. La phase éthérée est lavée jusqu'à pH neutre puis séchée sur sulfate de magnésium. Le solvant éliminé, on distille la phase organique:

a) Acétoxy-2 tétralone 44

préparée à partir de la tétralone commerciale

$E_{0,05}$ 110 - 115°

liquide visqueux

Rendement 60 %

Caractéristiques physiques:

Analyse $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_3$ M = 204,21

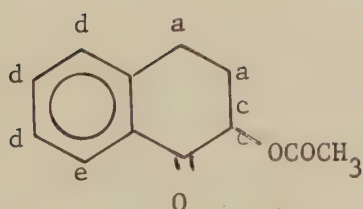
Calc. % C 70,50 H 5,91

Tr. 70,39 6,17

Spectre infra-rouge: film liquide entre lames NaCl

$\nu_{\text{C=O}}$ 1720 cm^{-1} 1680 cm^{-1}

Spectre de R.M.N.



δ_{H_a}	centre à 2,45	10^{-6}	(m)	4 H
δ_{H_b}	2,76	10^{-6}	(s)	3 H
δ_{H_c}	3,45	10^{-6}	(m)	H
δ_{H_d}	7,18	10^{-6}	(m)	3 H
δ_{H_e}	7,62	10^{-6}	(m)	H

b) Acétoxy-2 tertiobutyl-4 tétralone 45

préparée à partir de la tertiobutyl-4 tétralone 42

$E_{0,01}$ 128 - 130°

liquide visqueux

Rendement 60 %

Caractéristiques physiques:

Analyse $C_{16}H_{20}O_3$ $M = 260,32$

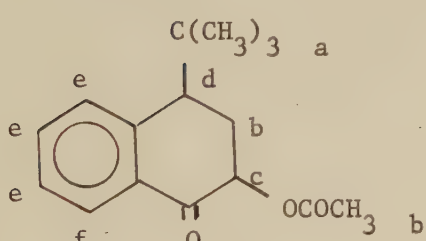
Calc. % C 73,80 H 7,73

Tr. 73,57 7,95

Spectre infra-rouge: film liquide entre lames NaCl

$\nu_{C=O}$ 1720 cm^{-1} 1680 cm^{-1}

Spectre de R.M.N. en solution dans $CDCl_3$

	δ_{H_a}	1,69	10^{-6}	(s)	9 H
	δ_{H_b}	2,45	10^{-6}	(m)	3 H
	δ_{H_c}	3,40	10^{-6}	(m)	H
	δ_{H_d}	4,2	10^{-6}	(m)	H
	δ_{H_e}	7,20	10^{-6}	(m)	3 H
	δ_{H_f}	7,65	10^{-6}	(m)	H

V) Préparation de l'hydroxy-2 tétralone 46

2 g d'acétoxy-2 tétralone 44 sont dissous dans 30 cm^3 de dioxanne auxquels on ajoute 45 cm^3 de HCl à 30 %. Le tout est porté à 100° pendant 1 heure et refroidi. La phase organique fortement colorée est extraite rapidement au benzène puis lavée. Le solvant est chassé et l'hydroxy-2 tétralone 46 distille

$E_{0,1}$ 98 - 103°

Liquide incolore rougissant rapidement à l'air

Rendement 20 %

Caractéristiques physiques: Composé très instable.

Analyse $C_{10}H_{10}O_2$ $M = 162,18$

Calc. % C 74,00 H 6,21

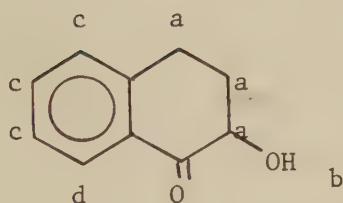
Tr. 73,80 6,47

Spectre infra-rouge : en film liquide entre lames NaCl.

ν_{OH} 3450 cm^{-1}

$\nu_{C=O}$ 1680 cm^{-1}

Spectre de R.M.N: en solution dans $CDCl_3$.



δ_{H_a}	entre 2 et 3,2 10^{-6}	(m)	5 H
δ_{H_b}	4,15 10^{-6} déplaçable	(s)	H
δ_{H_c}	7,15 10^{-6}	(m)	3 H
δ_{H_d}	7,65 10^{-6}	(m)	H

-B- Réduction des tétralones.

Mode opératoire: (154)

Une solution d'hydrure d'aluminium et de lithium (50 cm^3) dans l'éther anhydre est ajoutée goutte à goutte à une solution (50 cm^3) de tétralone dans le même solvant de manière à obtenir un léger reflux. L'agitation est prolongée encore 15 minutes après l'addition. La solution est jetée dans l'eau glacée et acidifiée avec quelques gouttes de HCl (2N). Les alcools sont extraits à l'éther, lavés à la soude à 10 %, l'eau est séchée sur sulfate de magnésium. L'éther est chassé sous vide et le résidu chromatographié.

1) Réduction de la tétralone 9.

Réactif: 1/2 mole d'hydrure d'aluminium et de lithium par mole de tétralone.

Rendement de la réduction: 90 %

Séparation : CPV sur colonne Carbowax 20 M

Sur chromosorb P 1/8" 2 Mètres

Gaz vecteur helium Injecteur 240°

Four 190° en premier

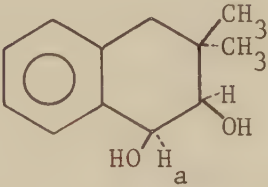
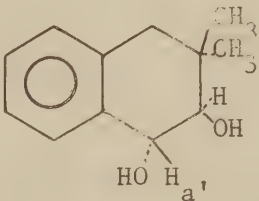
Cétone de départ : 7 à 10 %

Isomère cis 70 % 90 % au total

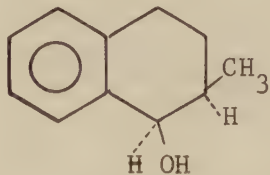
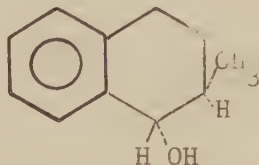
Isomère trans 30 %

Séparation: Se fait par recristallisation fractionnée dans le benzène anhydre.

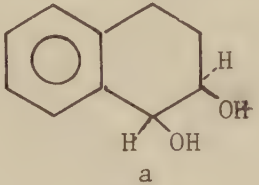
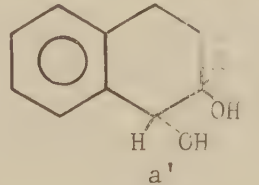
- Diméthyl-3,3 tétrahydro-1,2,3,4 naphthalène diol -

Alcools	 <u>46 a</u> isomère cis 70 %	 <u>46 b</u> isomère trans 30 %
Rapport des temps de rétention : Isomère trans / Isomère cis : 1,2		
F	86°	56-58°
Spectre Infra-rouge	Solution 5/1000 dans CCl_4	
	$\Delta \delta_{\text{OH}}$ 80 cm^{-1}	$\Delta \delta_{\text{OH}}$ 45 cm^{-1}
Spectre de R.M.N.	(Solution dans CDCl_3)	
	δH_a 4,7 $\cdot 10^{-6}$ (d) J: 4,5 Hz	$\delta \text{H}_{a'}$ 4,65 $\cdot 10^{-6}$ (d) J: 9 Hz
Analyse	$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_2$ M = 192,24 Calc. % C 74,92 H 8,39	
	Tr. 74,59 8,47	Tr. 75,10 8,25

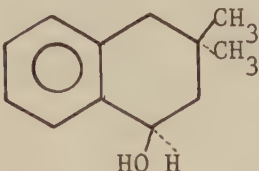
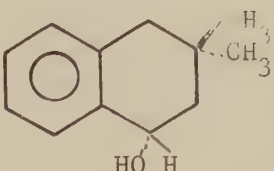
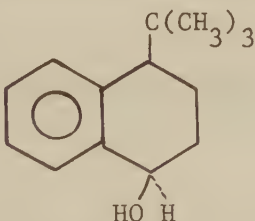
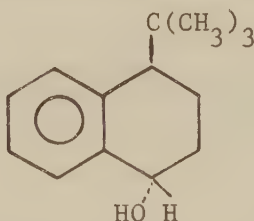
2) Réduction de la méthyl-2 tétralone 41 :

Alcools	 isomère cis 35 %	 isomère trans 65 %
Rapport des temps de rétention: Isomère trans / Isomère cis : 1,1 sur colonne Carbowax 20 M Four: 155°		
Réactif	1/4 de mole de LiAlH_4 pour une mole de cétone <u>41</u>	
Séparation	Sur colonne d'alumine activité II et III éluant Hexane 95 % + éther 5 %	
	$E_{0,9}$ 85-87° Litt. E_7 109° (26)	$F = 70^\circ$ Litt. $F = 70-71^\circ$ (26)
Analyses	$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}$ Calc. % C 81,35 H 8,68 Tr; 81,17 8,83	$M = 862,22$ Tr. 81,21 8,78
Spectre de R.M.N.	en solution dans CDCl_3 $\delta_{\text{H}_a} = 4,55 \cdot 10^{-6}$ (d) J: 4,5 Hz	
	$\delta_{\text{H}_a} = 4,60 \cdot 10^{-6}$ (d) J: 8,5-9 Hz	

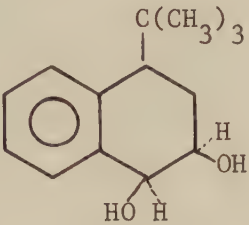
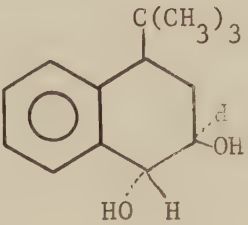
3) Réduction de l'acétoxy-2 tétralone 44 et de l'hydroxy tétralone 47
en tétrahydro-1,2,3,4 naphthalène diol-1,2

Alcools	 a) 35 % isomère cis b) 40 %	 a) 65 % isomère trans b) 60 %
Rapport des temps de rétention : Isomère trans / Isomère cis : 1,35 sur colonne Carbowax 20 M Four : 160°		
Réactifs	1/2 mole de LiAlH ₄ par mole de cétone.	
Séparation	Séparation sur colonne d'alumine activité II et III F:100° Litt. 101° (28) F:111° Litt. 111° (29)	
Spectre infra-rouge	en solution 5/1000 dans CCl ₄ (24) $\Delta \nu_{OH} : 45 \text{ cm}^{-1}$ $\Delta \nu_{OH} : 30 \text{ cm}^{-1}$	
Spectre de R.M.N.	en solution dans CDCl ₃ $\delta_{H_a} : 4,7.10^{-6} \text{ (d) } J : 4 \text{ Hz}$ $\delta_{H_{a'}} : 4,65.10^{-6} \text{ (d) } J : 9 \text{ Hz}$	
Analyses	C₁₀H₁₂O₂ M = 164,19 Calc. % C 73,05 H 7,36 Tr; 72,85 7,54 Tr. 73,15 7,20	

Réduction de la diméthyl-3,3 tétralone 40 et de la tertiobutyl
tétralone 42

Alcools	 Isomère OH axial 60 %	 Isomère OH équatorial 40 %
Rapport des temps de rétention: Isomère à OH équatorial / Isomère à OH axial ; Colonne carbowax 20 M Four 155°		
Analyse	$C_{12}H_{16}O$ Calc. % C 81,70 H 9,14 Tr. 81,54 9,32	M = 176,24
Alcools	 Isomère OH axial 15 %	 Isomère OH équatorial 85%
Rapport des temps de rétention: Isomère à OH équatorial / Isomère à OH axial = 1,25 Colonne carbowax 20 M Four 170°		
Analyse	$C_{14}H_{20}O$ Calc. % C 82,32 H 9,86 Tr. 82,19 10,05	M = 204,30

Réduction de 1'acétoxy-2 tertibutyl-4 tétralone

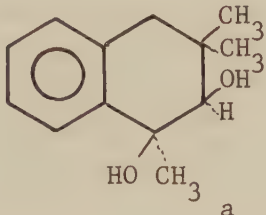
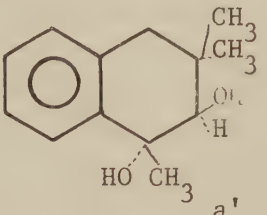
Alcools	 Isomère cis 25 %	 Isomère trans 75 %
Rapport des temps de rétention : Isomère trans / Isomère cis = 1,37 Colonne carbowax 20 M Four 175°		
Analyse	$C_{14}H_{20}O_2$ M = 220,30 Calc. % C 76,35 H 9,14 Tr. 76,51 9,30	

- C - Addition des organomagnésiens sur 1'hydroxy-2 diméthyl-3,3
tétralone 9

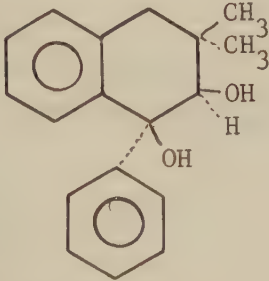
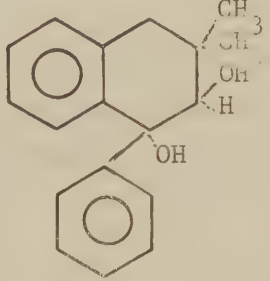
Mode opératoire:

$3 \cdot 10^{-2}$ M du réactif de Grignard en solution étherée sont ajoutés à 0° à 10^{-2} M de tétralone 9 dans le même solvant. L'agitation et la température sont maintenues durant le temps total de réaction (1 h 30). L'hydrolyse est effectuée à froid par une solution glacée d'acide sulfurique à 10 %. La phase organique est extraite à l'éther et lavée successivement au sulfate de sodium dilué (pour éliminer l'iode dans le cas de CH_3MgI), puis au bicarbonate de sodium, enfin à l'eau.

Triméthyl-1,3,3 tétrahydro-1,2,3,4 naphtalène diol-1,2

Alcools	 <u>48 a</u> Isomère cis 90 %	 <u>48 b</u> Isomère trans 10 %
Séparation par cristallisation fractionnée dans le benzène		
F	94°	104°
Analyse	$C_{13}H_{18}O_2$ $M = 206,27$ Calc. % C 75,60 H 8,79 Tr. 75,38 8,96	$M = 206,27$ C 75,60 H 8,79 Tr. 75,47 9,01
Spectre Infra-rouge	En solution d/1000 dans CCl_4 $\Delta \nu_{OH} = 50 \text{ cm}^{-1}$	En solution d/1000 dans CCl_4 $\Delta \nu_{OH} = 30 \text{ cm}^{-1}$
Spectre de R M N	En solution dans $CDCl_3$ $\delta_{H_a} = 1,45 \cdot 10^{-6} \text{ (s) } 3H$	En solution dans $CDCl_3$ $\delta_{H_{a'}} = 1,49 \cdot 10^{-6} \text{ (s) } 3H$

Diméthyl-3,3 phényl-1 tétrahydro-1,2,3,4 naphtalène diol-1,2

Alcools	 49 a Isomère cis 80 %	 49 b Isomère trans 20 %
Séparation par cristallisation fractionnée dans le benzène		
F	160°	144
Analyse	$C_{18}H_{20}O_2$ $M = 268,34$ Calc % C 80,50 H 7,50 Tr. 80,28 7,63	Tr. 80,34 7,71
Spectre Infra-rouge	Solution 1/1000 dans CCl_4 $\Delta \nu_{OH} \quad 45 \text{ cm}^{-1}$	$\Delta \nu_{OH} \quad 25 \text{ cm}^{-1}$

- Bibliographie -

- | | | | | | |
|-------|---|--|------------|------|--------|
| 1)a- | F. Fischer | Ber. | <u>24</u> | 719 | 891) |
| b- | A. Nietzki et P. Ernst | Ber. | <u>23</u> | 1852 | (1890) |
| 2)a- | I.T. Millar et H.D. Springall | Organic chemistry of nitrogen p.164 (1966) | | | |
| b- | R.W. Layer | Chemical Review | <u>63</u> | 489 | (1963) |
| 3) | F. Kehrman et E. Havas | Ber. | <u>76</u> | 342 | (1913) |
| 4)a- | H. Hillemann | Ber. | <u>71</u> | 42 | (1938) |
| b- | E. Freund et G. Richard | Ber. | <u>42</u> | 1011 | (1939) |
| 5) | Organic Réactions | Vol. 1 | p.346 | | |
| 6) | A.H. Sommer et S.E. Aaland | J.Org.Chem. | <u>21</u> | 484 | (1956) |
| 7) | A.C. Cope et E.M. Hancock | J.Amer.Chem.Soc. | <u>66</u> | 1453 | (1944) |
| 8) | L.F. Fieser | J.Amer.Chem.Soc. | <u>70</u> | 3165 | (1948) |
| 9) | R.E. Lyle | J.Org.Chem | <u>24</u> | 330 | (1959) |
| 10) | H.C. Brown et H.R. Deck | J.Amer.Chem.Soc. | <u>87</u> | 5620 | (1965) |
| 11) | A. Honner et N.H. Cromwell | J.Amer.Chem.Soc. | <u>80</u> | 895 | (1958) |
| 12) | E.A. Braude et F. Sondheimer | J.Chem.Soc. | | 3754 | (1955) |
| 13) | S.Julia,A.Costantino,G;Linstrumelle | C.R.Acad.Sc. | <u>264</u> | 407 | (1967) |
| 14) | T.A. Spencer et R.W. Britton | J.Amer.Chem.Soc. | <u>89</u> | 5727 | (1967) |
| 15)a- | D.J. Cram et K.R. Kopecky | J.Amer.Chem.Soc. | <u>81</u> | 2748 | (1959) |
| b- | K.D. Hardy et R.G. Wicker | J.Org.Chem. | <u>89</u> | 640 | (1958) |
| c- | W.G. Dauben,G.J.Fonken,D.S.Noyce | J.Amer.Chem.Soc. | <u>78</u> | 2759 | (1956) |
| 16) | M.Charest et H. Felkin | Tétrahedron Letters | <u>18</u> | 2205 | (1968) |
| 17) | H.Haubenstock et E.Elzel | J.Amer.Chem.Soc. | <u>84</u> | 2363 | (1962) |
| 18) | D.S. Noyce et D.B. Denny | J.Amer.Chem.Soc. | <u>72</u> | 5743 | (1950) |
| 19) | J.M.Cense,A.Sevin,W.Chodkiewicz | C.R.Acad.Sc. | <u>272</u> | 229 | (1971) |
| 20) | F.L.M.Pattison et B.C.Saunders | J.Chem.Soc. | | 2745 | (1949) |
| 21) | J.Cason, C.E.Adams, LL.Bennett Jr
et U.D. Register | J.Amer.Chem.Soc | <u>66</u> | 1764 | (1944) |

- 22)a- M.Julia,S.Julia et B.Bemart C.R.Acad.Sc. 24 (1957)
b- A.Pernot et A.Willemart Bull.Soc.Chim. p.32 (1953)
- 23) E.L.Martin et L.F.Fieser Organic Synthese Coll. IIp.569
- 24) L.P.Kuhn J.Amer.Chem.Soc. 74 2492 (1952)
- 25) J.Ficini et A.Maujean Bull.Soc.Chim. p.219 (1971)
- 26) Kaoru Hanaya Nippon Kagaku Zasshi 87 (9)991 (1966)
- 27) M.Mühlstadt, R.Borsdorf
J.F.Struber Tetrahedron Letters 17 1879 (1966)
- 28) J.W.Cook,J.D.Loudon
W.F.Williamson J.Chem.Soc. 911 (1950)
- 29) H.Hock et F.Depke Ber. 83 317 (1950)

--TABLE DES MATIERES--

INTRODUCTION:

Page 1

1° CHAPITRE : Etude de la réactivité de 1'hydroxy-2
 diméthyl-3,3 butanolide-1,4

A: <u>Réduction de 1'hydroxy-2 diméthyl-3,3 butanolide-1,4</u>	
a: Réduction ménagée	Page 5
b: Réduction complète: synthèse du diméthyl-3,3 butane triol-1,2,4 .	Page 7
C: Synthèse de tétrahydrofurannes substitués	Page 8
Conclusion:	Page 10
 B: <u>Comportement de 1'hydroxy-2 diméthyl-3,3</u> <u>butanolide-1,4 vis à vis de la réaction de Friedel</u> <u>et Crafts: synthèse de 1'hydroxy-2 diméthyl-3,3</u> <u>tétralone.</u>	
a: Identification des hydroxy-cétones	Page 15
b: Identification des acides sous forme d'esters	Page 17
c: Interprétation des résultats	Page 19
d: Rôle du solvant dans la réaction de Friedel et Crafts	Page 22
e: Cyclisation des acides en tétralone	Page 25
Conclusion:	Page 26
 C: <u>Oxydation de 1'hydroxy-2 diméthyl-3,3 butanolide-1,4.</u>	
a: Nouvelle synthèse de 1'oxo-2 diméthyl-3,3 butanolide-1,4	Page 27
b: Comportement de 1'oxo-lactone vis à vis de la réaction de Friedel et Crafts.	Page 28
c: 1/ étude de 1'acide hydroxy-2 diméthyl-3,3 diphényl-2,4 butyrique ;	Page 31
2/ étude du diphényl-2,2 diméthyl-3,3 butanolide-1,4	Page 31
Conclusion:	Page 33

PARTIE EXPERIMENTALE :

A : Réduction de 1'hydroxy-2 diméthyl-3,3 butanolide-1,4	Page 34
Synthèse de tétrahydrofurannes substitués	Page 36
B : Condensation de 1'hydroxy-2 diméthyl-3,3 butanolide-1,4	
sur le benzène. 1) mode opératoire sans solvant	Page 42
2) mode opératoire avec solvant	Page 42
Séparations des cétones cycliques	Page 43
Séparation des esters	Page 50
Cyclisation des acides en tétralones	Page 55
Monographie des tétralones obtenues	Page 56
C : Oxydation de 1'hydroxy-2 diméthyl-3,3 butanolide-1,4	Page 60
Condensation de 1'oxo-2 diméthyl-3,3 butanolide-1,4	
sur le benzène	Page 61
Etude de 1'acide hydroxy-2 diméthyl-3,3 diphényl-2,4	
butyrique	Page 66
Etude du diméthyl-3,3 diphényl-2,2 butanolide-1,4	Page 66

<u>BIBLIOGRAPHIE DU CHAPITRE 1°</u>	Page 71
-------------------------------------	---------

2° CHAPITRE : Etude de la réactivité de 1'hydroxy-2 diméthyl-3,3 tétralone.

<u>A: Récondensation sur 1'orthophénylène diamine: étude</u>	
<u>de la dihydro-5,6 diméthyl-6,6 benzo(a)phénazine</u>	Page 75
a: Synthèse de la dihydro-5,6 diméthyl-6,6 benzo(a)	
phénazine.	Page 75
b: Etude de la basicité par les sels de phénazonium	Page 77
c: Réduction en tétrhydro benzo(a) phénazine	Page 80
d: Oxydation ; Accès à la diméthyl-5,6 benzo(a)	
phénazine	Page 82
Conclusion:	Page 83

<u>B</u> : Stéréochimie de l'attaque du carbonyle α - par les réactifs nucléophiles comme AlLiH_4 et les organo-magnésiens.	Page 84
a: Stéréochimie de la réduction de 1'hydroxy-2 diméthyl-3,3 tétralone par LiAlH_4	Page 88
b: Rôle d'un substituant en -2 ou -3 lors de la réduction d'une tétralone par LiAlH_4	Page 90
c: Comportement de 1'hydroxy-2 diméthyl-3,3 tétralone vis à vis des réactifs de Grignard.	Page 99
Conclusion:	Page 101

PARTIE EXPERIMENTALE :

<u>A</u> : Synthèse de la dihydro-5,6 diméthyl-6,6 benzo(a) phénazine	Page 105
b: Passage aux sels de phénazonium	Page 106
c: Réduction en tétrahydro benzo(a) phénazine	Page 108
d: Oxydation et accès à la diméthyl-5,6 benzo(a) phénazine.	Page 111
<u>B</u> : Accès aux tétralones	
1) di méthyl-3,3 tétralone	Page 113
2) méthyl-2 tétralone	Page 114
3) tertibutyl-4 tétralone	Page 115
4) acétoxy-2 tétralone et acétoxy-2tertibutyl-4 tétralone	
5) hydroxy-2 tétralone	Page 117
b: Réduction des tétralones : mode opératoire et résultats	Page 120
c: Action de l'iodure de méthylmagnésium et du bromure de phénylmagnésium sur 1'hydroxy-2 diméthyl-3,3 tétralone	Page 123

BIBLIOGRAPHIE DU CHAPITRE 2° /

Page 127

UNIVERSITE de PARIS VI

11, Quai Saint Bernard - Paris 5

SERVICE DE LA SCOLARITE

Bureau des Enseignements du 3^e Cycle

tél. 336.25.25 et 325.12.21

PERMIS D'IMPRIMER

DOCTORAT : D'ETAT
THESE DE : SCIENCES PHYSIQUES

NOM : Monsieur BEDIN

Prénoms : Jean

né le 1^{er} Juin 1941 à Dombas-sur-Meurthe Dép^t : Meurthe et Moselle

1^{ère} THESE : " Comportement de l'hydroxy-2 diméthyl-3,3 butanolide -1,4
vis à vis des réactions de réduction, d'oxydation et de condensation sur les
hydrocarbures aromatiques suivant Friedel et Crafts. Etude de ses dérivés
en particulier, réactivité de l'hydroxy-2 diméthyl-3,3 tétralone.

2^e THESE (Propositions faites par l'Université) :



Vu et Approuvé

PARIS, le 26 Juillet 1971

Le Président

de l'Université de PARIS VI

[Handwritten signature]

